Année 1975 N°

UNIVERSITE PARIS V – R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

N° 109

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

WILLIAMS-SARELY Emilson

né le 13 mars 1937 à MADAGASCAR

Presentée et soutenue publiquement le 1975

ETUDES DE LA POLYGLOBULIE
DANS LES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES

Président : M.B. KREIS, Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1975 N°

UNIVERSITE PARIS V – R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

WILLIAMS-SARELY Emilson

né le 13 mars 1937 à MADAGASCAR

Presentée et soutenue publiquement le 1975

ETUDES DE LA POLYGLOBULIE
DANS LES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES

Président : M.B. KREIS, Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur B.KREIS

Médecin de l'Hôpital COCHIN

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

En hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE PARIS

En témoignage de reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0021

A Monsieur le Docteur B.GAMAIN

Médecin des Hôpitaux de Paris,

qui nous a guidé dans la réalisation de ce travail,

En témoignage de reconnaissance.

A Monsieur le Docteur A.DELBOSC

Médecin Chef de service de l'Hôpital de Montereau,

qui nous a aidé dans l'élaboration de ce travail,

En souvenir d'une longue collaboration et en témoignage de gratitude et d'amitié.

A nos maîtres de l'Ecole de Médecine de Tananarive

Ma vive reconnaissance.

A la mémoire de mon Père le Docteur RAVALISON

enlevé prématurément à mon affection.

A ma Mère

ma filiale tendresse.

A toute ma famille

mon affection.

A ma femme

toute ma tendresse.

A mes enfants

toute mon affection et
mes voeux de bonne santé.

A tous mes amis de France et de Madagascar.

P L A N

INTRODUCTION:

-Limites de la question;
-Définition et acceptation des termes polyglobulie et insuffisance respiratoire.

CHAPITRE I:
Anatomie et physiologie de l'érythrocyte:

-Aspect, dimensions, composition chimique;
-L'hème; sa biosynthèse;
-La globine: sa biosynthèse;
-Métabolisme du fer et sa régulation:
-L'hémoglobine - Ses divers types normaux et pathologiques;
-Naissance et mort de l'érythrocyte;
-L'érythrocyte, véhicule des gaz du sang.

CHAPITRE II:
Physiopathologie des polyglobulies secondaires par hypoxémie:

-Conditions d'apparition;
-Polyglobulie d'altitude;
-Insuffisance respiratoire:
  - La polyglobulie des insuffisances respiratoires;
  - Conséquences hémodynamiques de la polyglobulie;
  - Répercussion fonctionnelle de l'insuffisance respiratoire sur la fonction cardio-circulatoire;
  - L'évolution des insuffisances respiratoires:
    - Cardiopathies congénitales;
    - Syndrôme de PICKWICK;
    - Corps toxiques;
-Rôle du rein dans les polyglobulies;
-Notions actuelles sur le problème du mécanisme des polyglobulies secondaires.

CHAPITRE III:
La polyglobulie dans les insuffisances respiratoires - Observations - Commentaires.

-Tableau des observations avec tous les paramètres ; commentaires;
-Corrélation avec la SaO_2;
-Corrélation avec la $PaCO_2$
-Etude évolutive;
-Pronostic
-Traitement.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Dans l'une de ses célèbres "Cliniques" écrite voilà déjà une quarantaine d'années, Louis RAMOND écrivait à propos de la maladie de VAQUEZ:..."ce sont surtout les polyglobulies avec cyanose au cours des affections chroniques de l'appareil respiratoire qui constituent le gros chapitre de ce diagnostic différentiel entre l'érythrémie et les polyglobulies avec cyanose".

Les progrès réalisés depuis cette époque dans le domaine de la pneumologie ont amené les chercheurs à étudier avec plus de précision les rapports que l'on pouvait établir entre la polyglobulie "réactionnelle" ou "secondaire" (ce que RAMOND" dénommait "érythrocytoses") et l'insuffisance respiratoire, aboutissement fonctionnel de la majorité des affections chroniques respiratoires.

Le terme de "polyglobulie" doit cependant être défini sans équivoque: au sens le plus large du terme on parle de polyglobulie lorsque le nombre d'érythrocytes par millimètre cube de sang s'élève au-dessus de 5 millions. J.BERNARD donne comme limite supérieure physiologique le chiffre de cinq millions et quatre cent mille globules rouges par millimètre cube de sang. Les chiffres les plus courants se trouvent donc entre 5.500.000 et 7 à 8 millions avec des chiffres extrêmes pouvant atteindre 10 et même 15 millions dans certaines cardiopathies congénitales. Cette élévation du nombre des globules rouges s'accompagne naturellement d'une augmentation du taux d'hémoglobine et d'une élévation de l'hématocrite. L'élévation de ces deux paramètres peut d'ailleurs revêtir diverses nuances souvent précieuses dans la recherche étiologique d'une polyglobulie.

Mais il ne faut pas perdre de vue que ces trois chiffres: numération des hématies, taux d'hémoglobine, et hématocrite n'expriment que des concentrations. Seule la mesure de la masse sanguine et de ses divers compartiments permet d'affirmer l'existence d'une augmentation absolue de la masse globulaire circulante, c'est-à-dire une polyglobulie véritable. On peut alors parler d'hypervolémie: le volume sanguin total est augmenté en même temps que le volume globulaire (Fig.1/I). Dans ce cas l'élévation de l'hématocrite et de l'hémoglobine est parallèle à la polyglobulie.

Inversement il s'agit d'une fausse polyglobulie (Fig.1/II) lorsque le volume plasmatique est diminué et dans ce cas l'augmentation de l'hématocrite est proportionellement supérieure à l'augmentation du nombre des hématies. Ces polyglobulies par hyperconcentration sanguine se voient couramment par exemple dans les états de choc, les brûlures graves, l'insuffisance corticosurrénalienne aigüe: il s'agit dans ces cas d'un déplacement du liquide

plasmatique vers les espaces extracellulaires. Cette hémoconcentration peut aussi être réalisée par une absorption insuffisante ou une déperdition anormale de liquides organiques et d'électrolytes (transpiration excessive, vomissements, diarrhée profuse). Enfin on peut parfois observer de telles hémoconcentrations à l'état chronique chez les hypertendus et les artéritiques ou dans la maladie de CUSHING.

Il s'agit aussi d'une fausse polyglobulie lorsque la masse sanguine circulante est normale (ou même diminuée) alors que le chiffre des hématies est réellement augmenté du fait de la diminution du diamètre des hématies (Fig. 1/III). C'est ce qu'on observe dans la thalassémie, les taux d'hémoglobine et d'hématocrite y sont voisins de la normale.

Ainsi définies les vraies polyglobulies forment un groupe hétérogène que l'on divise en deux sous-groupes d'importance très différente:

1) Les polyglobulies primitives: dont la maladie de VAQUEZ constituait naguère l'unique entité nosologique déjà cliniquement bien décrite par son "inventeur" dès 1892. Nous n'insisterons pas sur ses caractères bien connus. Les travaux les plus récents insistent sur les particularités de son évolution. Elle se présente au début de son évolution comme une affection relativement bien tolérée de la moëlle osseuse, comme une panmyélose hyperplasique simple qu'une activité accrue de la rate s'efforce de compenser. Puis la maladie évolue en empruntant des caractères de malignité de plus en plus évidents: le médullogramme montre les signes d'une myélofibrose qu'accompagne une métaplasie érythroblastique réactionnelle de la rate. L'anémie succède à la polyglobulie. Parfois la maladie de VAQUEZ se transforme en une leucose myéloblastique franche aigüe et d'évolution rapidement fatale. De telles évolutions qui sembleraient plus fréquentes qu'autrefois posent le problème encore obscur des relations entre la maladie de VAQUEZ et l'ostéomyélosclérose primitive.

2) Les polyglobulies secondaires: ne constituent en aucun cas une maladie de la moëlle. Elles manifestent une stimulation physiologique des mécanismes de production des érythrocytes que l'on interprète (trop simplement sans doute, nous y reviendrons !) comme un mécanisme de compensation à l'égard de l'hypoxémie.

Nous mettrons cependant en marge de ce groupe les polyglobulies accompagnant par exemple le cancer à cellules claires du rein et le rare hémangioblastome du cervelet, voire certaines tumeurs diencéphaliques. Dans toutes ces affections tumorales se produit une stimulation des centres hématopoïétiques sous l'influence de facteurs encore discutés. Il n'existe pas ici d'hypoxémie.

L'hypoxémie est par contre au premier plan (et s'accompagne en général de cyanose) dans nombre de cardiopathies congénitales réalisant un shunt droit-gauche. La

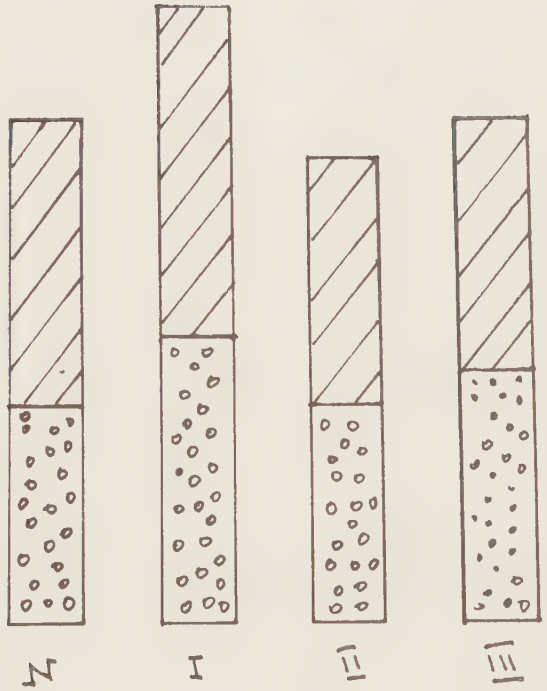


Fig.1: Shéma illustrant les vraies polyglobulies et les fausses polyglobulies.

Volume plasmatique

Volume cellulaire

N : Normovolémie.

polyglobulie atteint couramment 7 à 8 millions par millimètre cube de globules rouges, et est génératrice à son tour de fréquents accidents vasculaires. C'est ce que l'on peut constater au cours de l'évolution de telles cardiopathies cyanogènes (tétralogie ou trilogie de FALLOT, complexe d'EISENMENGER).

Toujours présente est également l'hypoxie au cours des insuffisances respiratoires vraies. Car il importe ici aussi de préciser le sens de ce vocable. Il est classique de différencier les simples incapacités respiratoires qui ne se traduisent que par une polypnée à l'effort sans modification des paramètres sanguins, des véritables insuffisances respiratoires. Dans celles-ci et c'est ce qui se voit par exemple dans l'hypoventilation généralisée de l'emphysème, se produit un phénomène de désaturation: les mécanismes ventilatoires ne sont plus en mesure de maintenir à sa valeur normale de 97% la saturation oxyhémoglobinée. L'épuration en gaz carbonique du sang pourra ou non être complète, et à l'hypoxémie s'ajoutera ou non une hypercapnie selon le type d'affection respiratoire en cause: par exemple capnie normale ou hypocapnie dans les troubles de distribution et hypocapnie dans la fibrose . Les deux fonctions d'oxygénation et d'élimination du gaz carbonique peuvent donc être dissociées.

On pourra voir également exister un syndrôme d'hypoxie-hypercapnie sans altération de la fonction ventilatoire: c'est le syndrôme bien connu dit de PICKWICK

CHAPITRE I

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'ERYTHROCYTE: (16-17-18-55)

L'élément essentiel de cette si importante fonction qu'est l'hématose repose sur une cellule des plus simples dont la durée de survie ne dépasse pas cent vingt jours.

Dépourvue de noyau, tout au moins chez les mammifères, l'hématie se présente sous forme d'un disque biconcave de 8 μ de diamètre, d'épaisseur plus grande à la périphérie (2,4 μ) qu'au centre (1 μ).

Son volume moyen (calculé à partir de la formule:

$$\frac{\text{hématocrite \%}}{\text{G.R. en millions}} \times 10)$$

est égal à 76 à 96 μ^3, sa densité est supérieure à celle du plasma (1093 contre 1024). Le volume globulaire total représente 3,5% ± 0,5 du poids total de l'organisme. La teneur globulaire moyenne en hémoglobine (calculée à partir de la formule:

$$\frac{\text{hémoglobine g/100ml}}{\text{G.R. en millions}} \times 10)$$

est de 27 à 31 $\mu\mu g$. La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine représente en pourcentage la fraction de la masse globulaire occupée par l'hémoglobine; elle est calculée à partir de la formule:

$$\frac{\text{hémoglobine g/100ml}}{\text{hématocrite en \%}} \times 10,$$

et sa valeur normale est de 32 à 36%.

La composition chimique de l'hématie se répartit ainsi:

- -eau 60g pour 100ml d'érythrocytes
- -hémoglobine 34g " " "
- -autres protéines 1 à 2g" " "
- -minéraux 780 mg pour 100ml d'érythrocytes;
  - Sodium 40mg " "
  - potassium 420mg " "
  - magnésium 3mg " "
  - fer 110mg " "
  - zinc 1,5mg " "
  - Chlore 180mg " "
  - phosphore total 55mg " "
  - phosphore minéral 3mg pour 100ml d'érythrocytes
  - " A.T.P. 10mg " "
  - " 2-3 diphosphoglycérate 28mg"
  - CO_3H 100mg " "
  - glucose 75mg " "
  - urée 15 à 30mg " "
  - glutathion 50 à 70mg " "

-lipides totaux 500mg " "
-cholestérol 160mg " "
-phospholipides 310mg " ".

L'équipement enzymatique de l'hématie est plus réduit que celui des autres cellules. La disparition progressive du noyau et de certaines inclusions cytoplasmiques provoque la disparition de la plupart des enzymes nécessaires aux réactions du cycle de KREBS, et la rend impropre au métabolisme aérobie. Aussi l'érythrocyte est-il contraint de puiser l'énergie nécessaire à l'accomplissement de ses fonctions essentielles (notamment échanges membranaires et protection de la fonction respiratoire de l'hémoglobine) en utilisant le catabolisme glucidique selon la voie anaérobie d'EMBDEN-MEYERHOF ou selon la voie des pentoses phosphates.

Cette activité enzymatique se réduit encore lorsque l'érythrocyte vieillit et lui confère une plus grande fragilité. Ce même vieillissement produit à l'intérieur de l'hématie des modification physico-chimiques: elle devient par exemple plus lourde car elle perd de l'eau et des lipides; elle résiste aussi moins bien à l'hypotonie.

Des progrès spectaculaires ont été accompli ces dernières années en génétique moléculaire humaine. Parmi ces découvertes se trouvent les enzymopathies héréditaires du globule rouge. Les enzymopathies congénitales érythrocytaires affectent des cellules ayant perdu toute capacité de synthèse protéique, donc plus sensibles que les autres cellules aux déficiences enzymatiques. Citons le déficit en glucose -6-phosphate déshydrogénase qui est d'une grande fréquence puisqu'il atteint une centaine de millions d'individus, essentiellement chez les Noirs, autour du bassin méditerranéen, au Moyen et en Extrême-Orient. En général c'est le tableau clinique d'une anémie hémolytique toxique, ou d'une anémie hémolytique chronique, ou d'un ictère néonatal; souvent ce déficit enzymatique est d'une latence clinique complète. (30)

Les autres déficits enzymatiques érythrocytaires sont comparativement exceptionnels, le moins rare étant le déficit en pyruvatekinase (anémie hémolytique chronique).

De même, récemment, on a insisté sur le rôle privilégié d'un ester phosphate du globule rouge, le 2-3 diphosphoglycérate qui module la fonction respiratoire de cette cellule en agissant directement sur la molécule d'hémoglobine. (3)

Représentant 95% du poids sec de l'érythrocyte, l'hémoglobine est de loin son constituant le plus important. C'est une hétéro-protéine de poids moléculaire très élevé (66.700) formée par l'association d'une protéine, la globine, et d'un groupement non protidique appelé groupement prosthétique. Au sein de la classe des hétéroprotéines,

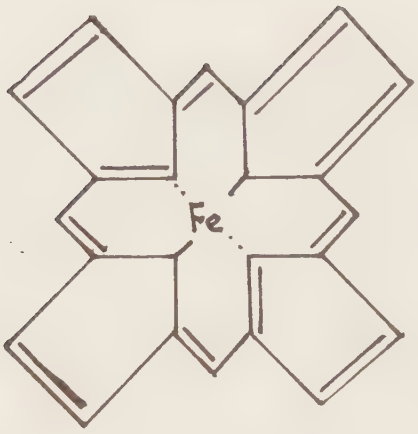


Fig.2: L'Hème.

l'hémoglobine appartient au groupe des chromoprotéines caractérisées par la présence au sein du groupement prosthétique d'un élément métallique (en l'occurence le fer pour l'hémoglobine). Le groupement prosthétique de l'hémoglobine est lui même formé par l'association de 4 noyaux pyrroliques (Fig.2).

Il existe plusieurs types d'hémoglobine qui ne différent que par la constitution de la globine.

L'HEME:

Sa biosynthèse a été patiemment élucidée par les biochimistes. Elle se décompose en six phases. La première se produit dans le système mitochondrial: c'est-à-dire qu'elle ne peut pas se produire dans l'hématie circulante et qu'elle se produit seulement lorsque la cellule (encore nucléée) est dans la moëlle osseuse. Cette première phase aboutit à partir du succinyl-coenzyme A et du glycocolle à la formation d'acide delta-amino-lévulinique.

La deuxième phase conduit à partir de deux moles d'acide delta-amino-lévulinique à la constitution de porphobilinogène.

La troisième phase conduit selon un mécanisme élucidé par CONFORD à la formation d'uroporphyrinogène de type III à noyau tétrapyrrolique.

La quatrième phase transforme l'uroporphyrinogène III en coproporphyrinogène.

Lors de la cinquième phase ce dernier corps se transforme en protoporphyrine III.

La sixième phase permet la combinaison d'un atome de fer ferreux aved la protoporphyrine III qui aboutit à l'héme.

Rappelons au passage que l'altération génétique de certains de ces métabolismes est à l'origine de ces graves affections héréditaires que sont les porphyries.

LA GLOBINE:

Sa synthèse comme toutes les synthèses protéiques utilise le code génétique de l'A.D.N., l'intervention de l'A.R.N. messager et de l'A.R.N. de transfert, les ribosomes ont vis-à-vis de l'A.R.N. messager le rôle de lecteurs de code.

C'est une protéine neutre appartenant au groupe des histomines. Chaque globine est formée de quatre unités protéiques, et chez l'homme on connaît 4 variétés de chaînes polypeptidiques différentes: α β γ δ

Ayant ainsi étudié la biosynthèse de l'hème

et de la globine il convient de préciser également:

Le métabolisme du fer et sa régulation:

1) Le fer dans l'organisme.

-Le fer hémique est dans sa majeure partie combiné à l'hème sous forme d'hémoglobine (3g) et à un moindre degré à la myoglobine, aux cytochromes, aux catalases, et aux péroxydases.

Le fer non hémique peut-être:

-sérique; ionisé ou combiné à une protéine, la transferrine ou sidérophilline.

-tissulaire: sous forme de ferritine puis hémosidérine, forme de réserve.

2) L'absorption du fer.

Explorée par la classique épreuve de l'hypersidérémie provoquée le fer est absorbé par les muqueuses gastriques et duodénales, et ce mécanisme est sous la dépendance :

a) de la forme chimique du fer qui doit être à l'état ferreux;

b) de l'acidité gastrique;

c) de certains facteurs diététiques ou inhibiteurs.

Le mécanisme d'absorption du fer n'est pas encore totalement élucidé. Il semble que ce soit l'intestin qui règle cette absorption mais il existerait un facteur humoral de régulation différent de l'erythropoïétine et de la transferrine.

3) Le transport du fer s'effectue grâce à la transferrine. Rappelons que l'exploration du fer sérique comprend outre le dosage du fer sérique la mesure de la capacité de fixation du fer (latente ou totale) et du coefficient de saturation de la transferrine.

La valeur moyenne du fer sérique est de 130 γ pour 100ml. Le taux de sidérophilline totale est de 340 γ saturés à 40%.

4) L'incorporation du fer dans les hématies s'opère très tôt à l'intérieur des érythroblastes. La fixation du fer sur l'hème s'opère en même temps que disparaissent les A.R.N. du cytoplasme. Encore possible dans les réticulocytes la synthèse de l'hémoglobine est donc impossible dans l'hématie adulte.

Plusieurs épreuves ont été décrites qui explorent la cinétique du métabolisme du fer et renseignent donc sur le mécanisme et la vitesse de formation des hématies:

1) dans le plasma:

a) le temps de disparition du fer ou "plasma iron clearance" : N = 60 à 120 minutes;

b) la capacité ferrique: quantité de fer dans le plasma multipliée par le volume plasmatique. C'est le "plasma iron bool": N = 2 à 4,7mg :

c) la quantité de fer déplacé dans le sang par vingt quatre heures ("plasma iron turnover"). Elle peut être exprimée en mg par jour: N = 20 à 40mg, ou en mg pour 100 ml de plasma par jour et dans ce cas N = 0,3 à 0,7 mg/100ml/jour;

d) le transport journalier du fer ("daily iron turnover") est la valeur totale du fer transporté dans le sang par jour N= 4 à 16 mg par jour:

2) dans les hématies:

a) le transport du fer au niveau des hématies ("red blood cell iron turnover") concerne l'apport du fer pour la formation des globules rouges et varie de 14 à 33 unités;

b) l'incorporation du fer dans les globules rouges en formation est normalement de 80 à 100% et se fait en 6 à 9 jours. La quantité de fer contenue dans les globules rouges est de 1.800 à 3.600mg. Le renouvellement des hématies s'exprime en pour cent et en jour; celui-ci varie de 0,9 à 1,4%, et la durée de vie des hématies est normalement de 64 à 103 jours.

Tous ces résultats sont ceux qu'on a obtenus par la méthode au fer radio-actif -Fe 59- décrite par POLLYCOVE. D'autres méthodes attribuent à l'hématie une vie de 100 à 120 jours. (44)

L'HEMOGLOBINE:

L'hémoglobine est ainsi constituée par l'union de 4 subunités formées chacune par l'union d'une chaîne de globine (α ou β) et d'une molécule d'hème.

L'hémoglobine de l'homme adulte (Hb A) a deux chaînes α identiques ayant chacune 141 acides aminés et deux chaînes β identiques ayant chacune 146 acides aminés.

L'étude détaillée de l'hémoglobine a révélé une complexité physiologique et pathologique telle que nous ne pouvons que citer ici quelques particularités importantes.

L'hémoglobine principale de l'homme adulte est du type A1 ou $\alpha_2^A \beta_2^A$. Mais à côté d'elle on trouve une faible quantité (2%) d'hémoglobine de type A2 de formule $\alpha_2^A \delta_2^A$ (c'est-à-dire formée de deux chaînes α et de deux chaines δ).

Chez le fœtus prédomine l'hémoglobine F qui a

pour caractère essentiel d'être alcalino-résistante, caractère découvert il y a un siècle par KRUGER. De formule $\alpha_2^A \gamma_2^F$. A la naissance l'HbF constitue 80% du total, le reste étant constitué d'HbA. Son taux baisse rapidement pour tomber au dessous de 1% après 6 mois.

Le terme d'hémoglobine normale est impropre car en fait il existe:

- des hémoglobines normales telles que nous les avons décrites ci-dessus;
- des hémoglobines anormales qui sont nombreuses.

Actuellement quelques 150 variétés d'hémoglobines anormales sont identifiées, grâce au développement des techniques d'électrophorèse. Toutes les anomalies qui ont été décrites sont compatibles avec le code génétique tel qu'il est connu aujourd'hui. (30-55)

Schématiquement, les hémoglobinopathies peuvent se diviser en deux groupes:

a) les maladies héréditaires par anomalie de structure de l'une des chaînes de la globine (mutation ou substitution d'un acide aminé qui peut entrainer des conséquences néfastes au bon fonctionnement et à la stabilité de l'hémoglobine par modification des liaisons physico-chimiques).

C'est le cas de l'HbS responsable de la drépanocytose ou anémie à cellules falciformes, l'hémoglobinopathie la plus anciennement connue. La falciformation est dûe à la formation d'agrégats de la molécule d'HbS transformée en une sorte de gel dans les globules rouges circulant dans le circuit veineux. En hypoxie les hématies sont fragilisées et plus rapidement détruites. Elles modifient en outre la viscosité sanguine expliquant les complications thrombo-emboliques.

C'est aussi le cas des hémoglobines avec fonctions anormales: soit une affinité accrue pour l'oxygène (Hb Chespeake, Capetown, Hiroshima...) traduite habituellement par une polyglobulie bénigne à caractère familial;

-soit une diminution d'affinité pour l'oxygène (Hb Kansas) traduite par une cyanose dûe à une augmentation de l'hémoglobine réduite;

-ou encore les hémoglobines M, dont les modifications structurales stabilisent le fer à l'état oxydé donnant une méthémoglobinémie et une cyanose.

Nous mettrons aussi dans ce groupe les hémoglobines instables (Hb Bristol, Köln...) dont le tableau clinique est celui d'une anémie congénitale.

b) Les syndrômes thalassémiques où les troubles de la synthèse de l'hémoglobine adulte prédominent (persistance en excès d'HbF ou A_2 à un âge où elles auraient dû disparaître).

Terminons cette étude en précisant que seules certaines hémoglobines anormales donnent naissance à des syndrômes pathologiques.

Notons qu'il existe plusieurs situations où l'hémoglobine alors qu'elle est génétiquement normale ne peut accepter (ou libérer) l'oxygène rapidement. C'est ce qu'on observe notamment au cours de l'intoxication par l'oxyde de carbone, l'affinité de l'hémoglobine pour le CO étant beaucoup plus grande que pour le CO2. Cette intoxication est particulièrement dangereuse car la pression partielle d'oxygène du sang artériel restant normale, il n'y a pas de stimulation ni de la respiration ni de la circulation.

Une situation voisine est réalisée sous l'effection d'agents oxydants transformant l'ion ferreux de l'hémoglobine en ion ferrique, l'HbA normale est transformée en méthémoglobine. C'est ce qui se produit sous l'effet de substances comme l'aniline, les nitrites, les sulfonamides, l'acétanilide, la phénylhydrazine etc...

Enfin la transformation de l'hémoglobine en sulfhémoglobine sous l'effet du soufre, de sulfamides, éventuellement de trinitrotoluène la rend également impropre au transport de l'oxygène.

NAISSANCE ET MORT DE L'ERYTHROCYTE:

Le singulier destin de l'hématie l'amène à vivre sa courte vie dans le sang circulant (où il n'est pas né) pour retourner mourir au lieu de sa naissance.

Chez l'embryon les globules rouges sont formés dans le foie et la rate. Dès le cinquième mois intra-utérin l'hématopoïèse se déplace dans la moëlle osseuse. Et dès la naissance elle est limitée à la moëlle rouge des os plats et des os longs. Chez l'adulte cette moëlle rouge est presque entièrement localisée aux os plats (côtes, sternum, vertèbres), ainsi qu'aux têtes fémorales et humérales.

On distingue dans la formation des hématies deux lignées, l'une normale ou normoblastique, l'autre anormale chez l'adulte mais normale dans les premières semaines de la vie fœtale, c'est la lignée mégaloblastique. Négligeant cette dernière nous nous contenterons de rappeler brièvement les étapes de la lignée normale.

Le premier élément reconnaissable de la lignée erythroblastique est le proérythroblaste, volumineuse

cellule de 20 à 25µ, à noyau volumineux, à cytoplasme très basophile. Elle donne naissance aux érythroblastes basophiles I et II, de taille plus réduite, à noyau arrondi.

Puis on assiste à une disparition progressive du noyau, à la mise en place de l'hémoglobine. Les affinités tinctoriales du protoplasme se modifient. On passe ainsi par les stades d'érythroblastes polychromatophiles I (9 à 12µ) puis l'érythroblaste polychromatophile II ou acidophile, le dernier élément nucléé de la lignée rouge.

A ce moment la cellule qui s'est progressivement enrichie en hémoglobine expulse son noyau, devient un réticulocyte qui, doué de mouvements, passe par diapédèse à travers la paroi d'un capillaire ou d'un sinusoïde de la moëlle osseuse, et entre dans la circulation sanguine.

Dans le sang le réticulocyte a une durée de vie moyenne de 48 heures et se transforme en érythrocyte ou hématie adulte, dont nous avons donné plus haut les caractéristiques.

L'érythropoïèse semble stimulée par l'érythropoïètine, hormone secrétée par l'appareil juxta-glomérulaire du tube rénal. La secrétion de cette hormone serait stimulée par l'hypoxémie et elle agirait à son tour sur les récepteurs médullaires. Mais ces mécanismes prêtent encore à discussion. L'érythropoïétine semble induire la synthèse de l'hémoglobine et coordonner les taux de production respectifs de l'hème et de la globine.

Au terme de leur courte vie les hématies vieillies sont détruites par le système réticulo-endothélial, essentiellement par les cellules réticulaires de la moëlles osseuse, accessoirement par celles de la rate ou par les cellules de KUPFFER du foie. La globine sera réutilisée, le fer mis en dépôt pour une réutilisation ultérieure; la bilirubine est transformée en urobilinogène dont une partie va dans la circulation entéro-hépatique pour être soit éliminée dans l'urine soit utilisée à nouveau pour la synthèse des pigments respiratoires (cytochromes....)le reste est éliminé par les selles.

L'ERYTHROCYTE VEHICULE DES GAZ DU SANG:

L'érythrocyte n'est ici que le simple support de la substance active qui est l'hémoglobine. Nous considérerons son rôle:

1) comme transporteur d'oxygène;
2) comme transporteur de gaz carbonique.

1) l'érythrocyte dans le cycle de l'oxygène:

-au niveau de l'alvéole se sont les hématies qui fixent en totalité l'oxygène de l'air alvéolaire

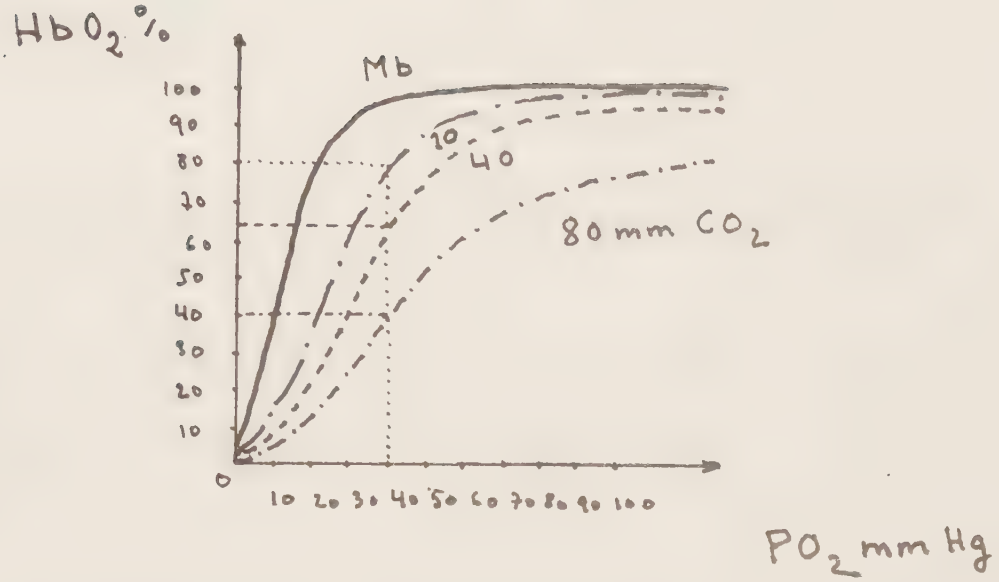


Fig.3: Courbe de fixation de l'oxygène par l'hémoglobine.
Pour une PO2 de 40 mmHg, la proportion de HbO2 est de 65% quand la tension en CO2 est de 40 mmHg (normale au niveau des tissus), elle serait de 40% pour une tension en CO2 de 80 mm, de 80% pour une tension de 10mm.

L'oxygène se combine à l'hémoglobine selon la réaction:

$$Hb + O2 \rightleftharpoons HbO2$$, cette réaction étant réversible.

Un gramme d'hémoglobine fixe 1,34 ml d'oxygène. Comme il existe 15 g d'Hb dans 100 ml de sang normal, ces 15g d'hémoglobine vont fixer 20 cm3 d'oxygène à condition que toute l'Hb. soit transformée en HbO2. Cette quantité idéale d'O2 est la capacité du sang en oxygène. En fait la saturation se faisant à 97 % c'est seulement 19 cc d'oxygène que vont fixer les 15g d'Hb. C'est ce qu'on nomme le contenu en oxygène. Le rapport :

$$\frac{\text{contenu}}{\text{capacité}} = \text{saturation HbO2.}$$

Nous rappelerons que la saturation HbO2 dépend de la pression d'oxygène. La relation de ces deux paramètres est une courbe en S. C'est la courbe bien connue de BARCROFT (Fig.3).

Son principal intérêt est de montrer que la saturation oxyhémoglobinée (SO2) ne commence à diminuer franchement qu'à partir du moment où la PO2 est descendue au dessous de 80 millimètres de mercure. La précision de la mesure de SO2 est donc très inférieure à la précision de la mesure de la PO2. Cette forme de la courbe facilite la fixation de l'oxygène au niveau des poumons.

Rappelons que l'élévation de la température déplace cette courbe vers la droite, C'est-à-dire que chez le sujet fébrile l'hémoglobine fixe moins facilement l'oxygène, mais c'est un phénomène peu apparent chez l'homme.

C'est aussi vers la droite que se déplace la courbe quand la PCO2 du sang augmente ou que son pH diminue. Cet effet favorise la fixation de l'oxygène dans les poumons où la PCO2 diminue, et la libération de L'O2 dans les tissus où le sang se charge de CO2. C'est l'effet BOHR. (Fig.3)

Enfin signalons que ces dernières années on a pu montrer le rôle capital du 2-3 diphosphoglycérate dans la respiration tissulaire: le taux du D.P.G. renforce l'effet BOHR dans le même sens que la température, le pH et la PCO2.

2) L'érythrocyte dans le cycle du gaz carbonique:

Le rôle de l'érythrocyte ne revêt pas ici la même importance car le plasma a plus d'affinité pour le CO2 que les hématies. Celles-ci ne fixent qu'environ 30% du CO2 total sanguin. De cette fraction du CO2 total l'Hb ne fixe d'ailleurs qu'une partie à laquelle elle se combine pour former de la carbhémoglobine. Une autre fraction du CO2 est présente dans l'hématie sous forme de bicarbonates. Enfin une très faible partie y est présente à l'état de CO2 dissout.

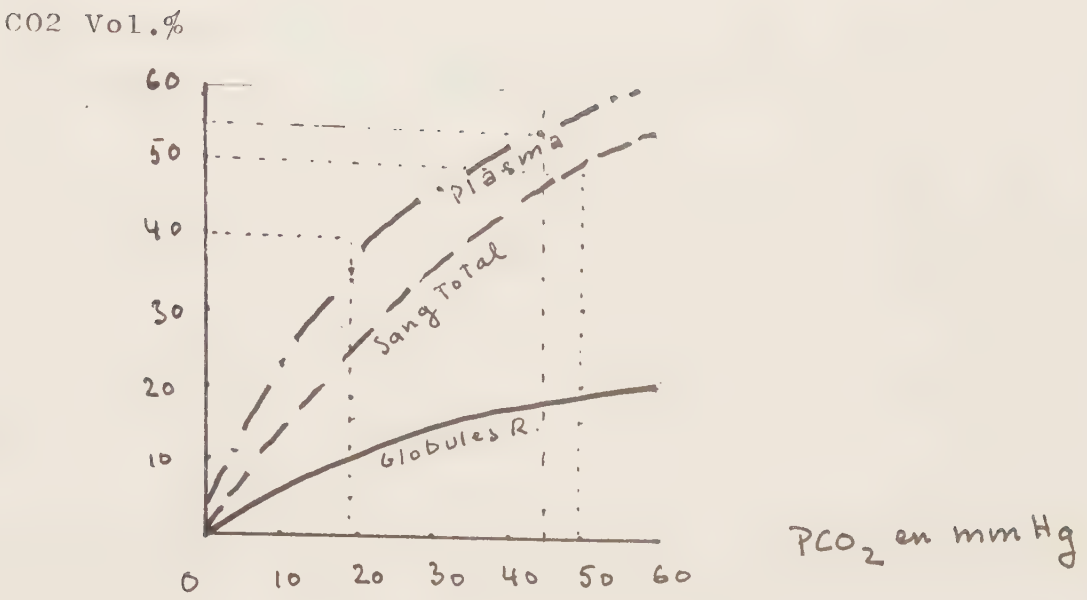


Fig.4: Courbe de dissociation du CO2.

Cependant le rôle de l'érythrocyte est important car la formation des bicarbonates (tant ceux du plasma qui représentent 65% du CO2 total que ceux des globules rouges) implique l'intervention de l'anhydrase carbonique. Cet enzyme n'étant présent que dans les érythrocytes (mais absent du plasma) tout le CO2 qui sera transformé en bicarbonate doit passer par les globules rouges.

On peut ici aussi construire la courbe de dissociation du CO2 (Fig.4): on voit qu'elle est très différente pour les globules et pour le plasma.

Pour cette courbe de dissociation du CO2 on observe ici un phénomène analogue à l'effet BOHR, c'est l'effet HALDANE: pour une même PCO2 le sang veineux fixe plus de CO2 que le sang artériel, ce qui facilite la fixation du CO2 dans le sang au niveau des tissus et sa libération au niveau du poumon.

Ainsi l'oxygènation de l'Hb influence grandement la courbe de dissociation du CO2.

Les globules rouges jouent encore un rôle non négligeable dans ce que l'on appelle l'effet ZUNTZ-HAMBURGER. Les globules rouges sont en effet perméables à l'ion Cl mais non aux ions Na et K. Lorsqu'au niveau des tissus la charge de CO2 augmente dans le sang, elle s'accompagne d'une entrée de Cl dans les globules rouges. Ce Cl provient de la décomposition du ClNa.

Le Na se combine avec le CO_3H provenant du CO2 pour donner du bicarbonate.

Le phénomène inverse à lieu au niveau des poumons.

CHAPITRE II

PHYSIOPATHOLOGIE DES POLYGLOBULIES SECONDAIRES PAR HYPOXEMIE:

Les polyglobulies par hypoxémie se rencontrent dans les circonstances suivantes responsables d'une désaturation oxygénée du sang artériel:

- dépression atmosphérique: c'est la polyglobulie d'altitude;
- troubles des fonctions de ventilation pulmonaire dont le type est la polyglobulie des emphysémateux et auquel se rattache le syndrôme de PICKWICK;
- shunt artério-veineux rencontré le plus souvent dans les cardiopathies congénitales;
- insuffisance cardiaque avec retentissement sur la circulation pulmonaire;
- formation de pigment hémoglobinique anormal (sulfhémoglobine, méthémoglobine) et certaines hémoglobinopathies, (méthémoglobinémie congénitale par déficit en diaphorase).

En général ces polyglobulies par hypoxémie ne s'accompagnent pas de splénomégalie, elles sont des érythrocytoses pures sans leucocytose ni thrombocytose. Le volume sanguin total y est augmenté, comme dans la maladie de VAQUEZ. La macrocytose et l'hypochromie sont fréquentes dans certaines variétés.

1) La polyglobulie d'altitude:

Depuis une vingtaine d'années elle fait l'objet d'études cliniques et physiopathologiques importantes à partir surtout d'observations faites dans les populations vivant sur les hauts plateaux des Andes, et chez les sujets effectuant des séjours plus ou moins prolongés dans ces mêmes régions. (29-31-36-48-49)

Les sujets ont une érythrocytose modérée. leur E.C.G. montre une prédominance droite confirmée par l'augmentation du volume du coeur droit décelée à l'examen radiologique.

La désaturation oxygénée du sang artériel est constante avoisinant 80%; le nombre des globules rouges s'élève à 7-8 millions par mm3; le taux d'hémoglobine atteint 20g pour 100ml de sang; la masse sanguine est augmentée du fait de l'élévation du volume globulaire total; le volume plasmatique est diminué; la réticulocytose est supérieure à celle des sujets normaux; la moëlle osseuse est le siège d'une hyperplasie purement érythroblastique type normoblastique avec augmentation du rapport cellules érythroïdes/cellules myéloïdes; on a une légère augmentation de la bilirubinémie (libre) et une élévation du stercobilinogène.

La durée de vie des hématies est normale et et la production médullaire d'hémoglobine est réglée à un taux supérieur à la normale.

Chez les sujets vivant habituellement à des altitudes normales, transplantés sur les Hauts-Plateaux, on observe la constituion de cette polyglobulie en quelques semaines, mais l'augmentation de la masse globulaire totale est en moyenne un peu inférieure à celle des natifs de ces régions. Lorsque ceux-ci sont ramenés au niveau de la mer, leur polyglobulie disparaît en quelques semaines et fait place à une phase transitoire d'anémie.

Deux à trois mois sont nécessaire pour que l'hématocrite passe de 45 au niveau de la mer à 62 à 5.000 m d'altitude.

Aussi loin que notre atmosphère ã pu être échantillonée, la composition de l'air (20,93% d'oxygène) ne change pas:
- à 3.040m d'altitude, la PO2 est égale à 109mm de mercure
- à 6.080m " la PO2 " " " 73mmHg
- à 9.120m " la PO2 " " " 47 mmHg.

Pour atteindre au sommet de l'Everest (PO2= 49 mmHg) il faut élever la PO2 de l'air inspiré en y ajoutant de l'oxygène. Au dessus de 12.160m, on devrait être en anoxémie même si on inhale de l'oxygène pur. En effet la pression atmosphérique totale à cette altitude est de 141mm de mercure. Comme 87 mm de cette pression correspondent à la PCO2 il reste seulement 54mm pour la PO2 alvéolaire.

Les effets de l'hypoxémie varient avec les individus et avec l'acclimatation de chaque individu. Un sujet sain montant en haute altitude éprouve à un moment donné des troubles banalement appelés "mal des montagnes" (palpitations cardiaques, céphalées, fatigue, vertiges, faiblesse, nausées ou même vomissements, insomnie, diminution de la vision, troubles psychiques).

Après quelques jours d'adaptation, ces troubles diminuent. En quelques semaines, à la même altitude, une activité physique de moyenne intensité devient possible sans détresse respiratoire.

Donc il existe des ajustements physiologiques et biochimiques à court et à long terme permettant la vie à de hautes altitudes. L'organisme fait certains ajustements immédiats à l'anoxémie:

- augmentation du volume courant, et si l'anoxémie est plus sévère, augmentation du rythme respiratoire et probablement (ceci se produit à coup sûr chez l'animal d'expérience) rétrécissement trachéo-bronchique et diminution de l'espace mort anatomique.

Ces ajustements augmentent la ventilation alvéolaire et rapprochent la PO2 alvéolaire de la PO2 inspirée.

L'augmentation de fréquence augmente aussi la ventilation alvéolaire/minute. Un autre ajustement immédiat consiste en une augmentation de la fréquence et du débit cardiaque, et cette augmentation du débit cardiaque par minute pour les tissus compense partiellement la diminution du contenu en oxygène de chaque unité de sang.

Sur une longue période de temps, l'anoxémie aboutit à une polyglobulie par l'intermédiaire d'une secrétion accrue d'érythropoïétine. Ce qui fournit plus d'hémoglobine par mm3 de sang.

Ces mécanismes contribuent à maintenir la PO2 tissulaire presque normale.

Parfois la polyglobulie progresse trop loin (ce qui se voit dans les cardiopathies congénitales) atteignant 9 à 10 millions de G.R. par mm3 de sang, et dans ce cas il y a augmentation de la viscosité sanguine et un blocage des fins vaisseaux.

Un autre mécanisme compensateur à cet effet retardé consiste en une ouverture maximum du lit capillaire ou en la croissance de nouveaux vaisseaux.

Terminons cette étude en signalant le rôle capital du D.P.G. (2-3 diphosphoglycérate) dans l'adaptation des sujets à l'hypoxie d'altitude. En effet la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine dans les hématies normales est soumise à la régulation du diphosphoglycérate (D.P.G.). Si la teneur en D.P.G. de la cellule augmente, la courbe de dissociation se déplace vers la droite et une plus grande quantité d'oxygène est disponible pour les tissus; or on sait justement que les taux de D.P.G. des sujets qui ont toujours vécu en altitude sont très élevés. (3)

Le taux de D.P.G. cellulaire est déterminé par la quantité d'hémoglobine réduite du sang veineux. Le D.P.G. se fixe à l'hémoglobine réduite, et selon les théories actuelles, une augmentation de l'hémoglobine réduite entraine une baisse du D.P.G. libre des érythrocytes et stimule la glycolyse érythrocytaire ainsi que la production de D.P.G. Le stimulus fondamental de la régulation de la concentration intra-cellulaire de D.P.G. est l'hypoxie qui augmente la quantité de déoxyhémoglobine et conduit à l'hyperventilation. (20)

2) L'insuffisance respiratoire:

A-Définition et limites:

Le maintien de l'homéostasie respiratoire suppose l'intervention adéquate d'une série de processus complexes de régulation et implique l'intégrité des structures qui participent aux échanges gazeux. L'altération de ces structures, associées ou non à la défaillance des

mécanismes de régulation entraine l'apparition d'une insuffisance respiratoire. C'est une rupture d'équilibre traduite biologiquement par une hypoxémie artérielle avec ou sans hypercapnie.

Il faut distinguer d'emblée l'insuffisance respiratoire de l'incapacité ventilatoire, notions entièrement différentes et souvent confondues.

L'incapacité ventilatoire désigne une limitation dans la dynamique du système thorax-poumon. Elle s'exprime par une diminution des volumes pulmonaires mobilisables ou tout au moins par une réduction de la ventilation maximale volontaire.

Classiquement on reconnaît deux formes d'incapacité ventilatoire:

- la forme obstructive par élévation des résistances dynamiques du courant aérien;
- et la forme restrictive par diminution des volumes pulmonaires mobilisables.

Une incapacité ventilatoire, même sévère n'implique pas nécessairement une insuffisance respiratoire.

B-Pathogénie:

On distingue deux types d'insuffisances respiratoire:

-l'insuffisance respiratoire globale: association d'une hypoxémie à une hypercapnie artérielle;
-l'insuffisance respiratoire partielle: hypoxémie isolée sans hypercapnie.

La première est toujours la conséquence d'une hypoventilation alvéolaire et peut s'observer en l'absence de toute affection broncho-pulmonaire. La seconde correspond toujours à une lésion bronchique ou pulmonaire qui conduit à un shunt, à une entrave à la diffusion de l'oxygène ou à une distribution inhomogène de la ventilation par rapport à la perfusion.

L'hypercapnie sans hypoxémie ne s'observe que dans des conditions artificielles, surtout par inhalation de mélange hyperoxique chez un sujet hypercapnique.

a) L'hypoventilation alvéolaire:

Le renouvellement insuffisant de l'air alvéolaire entraine l'élévation de la tension partielle de gaz carbonique et la diminution de celle de l'oxygène dans la phase gazeuse qui s'équilibre avec le sang. D'où une hypoxémie et une hypercapnie d'intensité variable avec le degré d'hypoventilation alvéolaire. Toutefois

étant donné la forme sigmoïde de la courbe de dissociation (comme nous l'avons vu plus haut) de l'oxyhémoglobine, la diminution de la PO2 n'entraine pas une diminution parallèle de la saturation en HbO2

Deux ordres de fait peuvent entrainer une hypoventilation alvéolaire:

- la diminution de la ventilation globale;
- l'inéfficacité de la ventilation.

*La première est le plus souvent liée à la défaillance du système de commande ou de l'effecteur ventilatoire. Elle a une origine neurologique ou musculaire habituellement; plus rarement elle est la conséquence d'une affection thoraco-pulmonaire et ne s'observe guère que dans des situations extrêmes (obstruction aigüe des voies respiratoires supérieures, épanchement pleural bilatéral massif, fractures de côtes multiples, pneumothorax bi-latéral). Signalons à propos que de nos jours les fréquents grands traumatismes du thorax (accident de voiture, accident de travail) déterminent des fractures pluri-costales qui détachent un volet de la cage thoracique. La situation du volet est très variable: latérale, postérieure, mais surtout antérieure. Dans ce dernier cas l'ensemble du plastron sterno-costal se trouve libéré de toute attache avec les arcs costaux; une fracture biclaviculaire peut même le désolidariser d'avec la ceinture scapulaire. La mobilité de cet ensemble détermine une dépression thoracique lors de l'inspiration (respiration paradoxale). L'installation de la respiration paradoxale diminue ou annule l'ampliation inspiratoire du poumon sous-jacent voire des deux poumons en cas d'altérations bilatérales de la paroi, d'où une diminution ou annulation de la ventilation alvéolaire et l'installation plus ou moins rapide d'une anoxie. La douleur apporte une restriction suplémentaire par suite d'une hypoventilation réflexe et d'une retenue de la toux. Enfin les muscles respiratoires accessoires qui s'insèrent sur le volet privés de tout appui, perdent leur éfficacité. Terminons en disant que dans ce cas particulier l'insuffisance respiratoire persiste tant que la paroi thoracique n'a pas trouvé son unité. (32)

*La seconde (inéfficacité de la ventilation) est toujours la conséquence d'une augmentation de la ventilation de l'espace mort, anatomique ou physiologique (ce qui se voit par exemple dans les paralysies de la musculature respiratoire dans la poliomyélite antérieure aigüe).

b) <u>Les troubles de la diffusion</u>:

-Ici l'équilibre entre les tensions gazeuses alvéolaires et capillaires terminales n'est plus réalisé. Il s'en suit une hypoxémie.

Dans les conditions physiologiques l'équilibration des gaz de part et d'autre de la barrière alvéolaire est quasi parfaite, et le gradient alvéolo-capillaire pour l'oxygène n'est que de 1 à 2 mm de mercure, dans les conditions de repos tout au moins.

Deux mécanismes engendrent une augmentation de ce gradient alvéolo-capillaire pour l'oxygène:

- le premier "bloc alvéolo-capillaire" provient d'une altération de la structure de la membrane qui devient moins perméable et représente aussi un obstacle au passage de l'02 vers le plasma;
- le second mécanisme s'observe dans certaines affections qui amputent le lit capillaire pulmonaire, et n'est plus en rapport avec une altération de la membrane alvéolo-capillaire. Cette restriction, lorsqu'elle est importante, entraine une diminution du temps de contact entre le sang et l'alvéole qui peut conduire elle-même à l'apparition d'une hypoxémie.

Ce facteur "temps" peut s'associer au facteur "membrane" ou en être totalement indépendant.

c) Les troubles de la distribution du rapport ventilation/perfusion:

Schématiquement on en distingue deux types:

- le premier correspond à une diminution relative de la ventilation de certains territoires par rapport à leur perfusion et conduit à l'hypoxémie par "effet shunt". La situation extrême est représentée par l'alvéole perfusé, mais non ventilé. La composition du sang capillaire pulmonaire n'y est plus modifiée, d'où une contamination veineuse du sang artériel analogue à celle d'un shunt droit-gauche à l'étage cardiaque (hypoxémie sans hypercapnie)
- le deuxième type désigne le déséquilibre inverse où la relative hyperventilation d'un territoire par rapport à sa perfusion détermine un effet espace-mort. L'exemple type en est l'alvéole ventilé et non perfusé (pas de conséquence sur les gaz du sang).

Les troubles de la répartition représentent l'altération fonctionnelle type du malade pulmonaire chronique (bronchiteux chronique, asthmatique, emphysémateux, cyphoscoliose, tuberculose pulmonaire chronique, séquelles de résection pulmonaire, pneumoconioses).

Terminons en soulignant qu'en pathologie, évidemment tous ces troubles ne sont pas aussi bien démarqués. Tous les stades intermédiaires peuvent exister.

C- Les causes d'insuffisance respiratoire:

Il en existe deux grands groupes:

- les causes non pulmonaires;
- les causes pulmonaires.

Nous nous contenterons de les énumérer:

1) causes non pulmonaires:

- a) par atteinte du système nerveux central, d'origine;
- toxique: barbituriques; opiacés et autres drogues à action dépressive centrale; gaz anesthésique; CO; CO2 (à haute concentration);
- infectieuse: encéphalites; méningites;
- vasculaire: thrombose et hémorragie du tronc basilaire;
- traumatique: traumatismes crânio-cérébraux;
- tumorale: tumeur du tronc cérébral: tumeur cérébrale avec hypertension intra-crânienne;
- métabolique: alcalose métabolique (déplétion potassique; vomissements incoercibles; diarrhées);
- dégénérative: sclérose latérale amyotrophique, poliomyélite chronique;
- par agents physiques: fulguration, électrocution.

- b) Par atteinte du système nerveux médullaire, d'origine:
- infectieuse: poliomyélite antérieure aigüe; myélite; abcés épidural;
- traumatique: compression ou contusion médullaire, hématomyélie;
- dégénérative: sclérose latérale amyotrophique; poliomyélite chronique;
- métabolique: porphyrie (liée au facteur génétique)

- c) Par atteinte du système nerveux périphérique, d'origine:
- toxique
- infectieuse
- carentielle

} polynévrite, polyradiculonévrite

- d) Par atteinte neuro-musculaire, d'origine:
- Toxique: strychnine; poisons anticholinesterasiques; curares;
- infectieuse: tétanos; botulisme; rage;
- dégénérative: myopathie; myasthénie;
- métabolique: déplétion potassique

- e) Lors d'affection thoracique ou pleurale, d'origine:
- traumatique: fracture de côtes multiples (voir sa physiopathologie ci-dessus);
- dégénérative : spondylarthrite ankylosante; cyphoscoliose;
- diverse: épanchement pleural, pneumothorax, pneumomédiastin, obésité } bilatéral

f) Par obstruction des voies aériennes supérieures: par:

- corps étranger;
- oedème;
- spasme (tétanos);
- tumeur.

g) Par atteinte multiple:
- syndrôme Pickwickien.

2) causes pulmonaires:

a) Par troubles de la diffusion:
- les fibroses pulmonaires diffuses: sclérodermie; lupus érythémateux disséminé; périartérite noueuse;polyarthrite chronique évolutive; tuberculose miliaire; sarcoïdose; lymphangite carcinomateuse poumon de fermier;fibrose intersticielle diffuse idiopathique (syndrôme de HAMMAM-RICH);
- les restrictions du lit capillaire pulmonaire: embolies et thromboses pulmonaires multiples; artérites pulmonaires; hypertension artérielle pulmonaire essentielle; résection pulmonaire massive; bilharziose.

b) Par shunt intra pulmonaire:
- hémangiome; pneumonie; atélectasie (à sa phase initiale); pneumothorax; bronchiectasie.

c) Par troubles de la distribution:
- bronchite chronique;
- emphysème obstructif;
- asthme bronchique;
- silicose;
- tuberculose pulmonaire chronique.

b) La polyglobulie des insuffisances respiratoires:

C'est la plus fréquente des polyglobulies secondaires. Elle se rencontre dans toutes les causes de grande insuffisance ventilatoire et surtout dans l'emphysème pulmonaire chronique, (97 cas sur 110 étudiés par RAPIN et Coll.). (45)

Un grand nombre de ces malades ont une cyanose , un hippocratisme digital et les manifestations neuropsychiques de l'encéphalopathie respiratoire par l'hypercapnie; le fond d'oeil est caractérisé par la dilation veineuse et par des œdèmes papillaires parfois.

Ici la polyglobulie est très inconstante: le nombre de G.R. oscille entre 5,5 - 6,5 M. L'hématocrite est augmenté, on a une macrocytose, et une hypochromie relative (dûe comme la macrocytose à une augmentation de la teneur en eau des hématies). (25-35-45-63)

Il n'est pas douteux que la polyglobulie de l'insuffisance respiratoire chronique est dûe à l'hypoxémie chronique, et comme le souligne RAPIN et Coll., elle n'apparaît que pour un abaissement important et prolongé de la saturation oxygénée du sang artériel.(45)

Elle diffère cependant des polyglobulies d'altitude: en effet elle n'accompagne pas obligatoirement la désaturation oxygénée du sang artériel et nombre d'insuffisants respiratoires ont, pour une désaturation aussi marquée que d'autres polyglobulies, un chiffre de G.R. et un hématocrite normaux. La réponse érythropoïétique à l'hypoxémie est donc insconstante; l'ancienneté du trouble respiratoire, l'importance de la ventilation, l'infection bronchique, la présence d'une insuffisance cardiaque droite ne paraissent pas avoir un rôle déterminant. L'hypercapnie interviendrait peut-être indirectement. (45)

Divers travaux ont démontré que l'hypoxémie entraînait une réponse érythropoïétique par l'intermédiaire de la production d'érythropoïétine. Des dosages d'activité érythropoïétique du plasma ont été pratiqués d'une part au cours des polyglobulies secondaires par hypoxémie, d'autre-part chez des insuffisants respiratoires hypoxiques sans polyglobulie. Des divergences sont rencontrées selon les auteurs. L'activité érythropoïétique du plasma n'est pas constamment élevée dans les cas de polyglobulie hypoxémique probablement du fait de l'insuffisance des méthodes de dosage. (10-26-40-47)

Par ailleurs, divers travaux aignalent au contraire une élévation constante de cette activité chez les grands insuffisants respiratoires en présence ou en l'absence de polyglobulie. Si ce fait est confirmé, l'inconstance de la polyglobulie réactionnelle à l'hypoxie ne serait pas expliquée par l'absence de secrétion de facteur humoral mais par une absence de réactivité de la moëlle érythropoïétique. (21-64)

L'effet stimulant de l'hypoxie sur l'érythropoïèse est une notion classique. Chez les insuffisants respiratoires chroniques, elle se voit dans 60 à 80% des cas. Elle est modérée (5,9 à 6,9 M). Cette modération contraste avec un hématocrite généralement très élevé: c'est que le globule rouge est augmenté de volume par augmentation de la teneur en eau d'où diminution de la concentration globulaire moyenne en Hb.

Plusieurs facteurs semblent intervenir dans l'apparition de la macrocytose avec hypochromie chez l'insuffisant respiratoire:

A) L'hématie est en équilibre osmotique avec le plasma. Lorsque la PaCO2 s'élève, la mise en jeu de processus tampons entraine dans le globule rouge une élévation de la concentration d'ions chlore et bicarbonate.

La pression osmotique intra-érythrocytaire s'élève d'où appel d'eau du plasma vers le globule rouge. Cette hydropisie globulaire explique l'élévation de l'hématocrite et la diminution de la concentration corpusculaire moyenne en Hb..

GRANT et Coll. ont démontré la baisse importante du rapport capacité en oxygène/hématocrite (0,394) comparé à celui des sujets témoins (0,469). Eliminant à l'origine de l'hypochromie la présence d'une hémoglobine inactive ou d'une hémoglobine anormale, ils ont conclu qu'elle est dûe à l'augmentation de la teneur en eau des hématies aboutissant à une dilution de l'hémoglobine et à une augmentation du volume globulaire moyen. (25)

B) La diminution de la concentration en Hb du globule rouge peut s'interprèter comme la conséquence d'une stimulation anormalement forte de l'érythropoïèse épuisant les réserves en fer de l'organisme d'ou hypochromie relative. (25)

C) L'infection chronique peut aggraver la situation et expliquer pourquoi la polyglobulie de l'insuffisance respiratoire demeure inférieure à celle observée en altitude. (63)

D) Rôle de l'hypercapnie:

Il est possible que l'hypercapnie intervienne sur la teneur en Hb des hématies. En effet, dans les conditions normales, le pH globulaire est plus acide que le pH plasmatique (rôle de l'hémoglobine: teneur plus forte en protéines des globules). Or, au cours de l'hypercapnie des insuffisants respiratoires chroniques, le pH globulaire s'abaisse dans une moindre mesure que le pH plasmatique, par augmentation du taux d'hémoglobine réduite (moins acide que l'oxyhémoglobine) et diminution du capital hémoglobinique. La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine baisse dans l'hypercapnie alors qu'en anoxie d'altitude, on a une polyglobulie normochrome. (48-58)

E) Rôle du sodium:

KESSLER et ses collaborateurs ont montré qu'au cours des œdèmes d'origine diverse, on assiste à une baisse de la concentration en Na et augmentation de la teneur en eau des hématies, et ceci que la natrémie plasmatique soit normale ou abaissée. (Rôle de l'insuffisance cardiaque droite). (14).

F) Rôle du fer:

On peut trouver chez les insuffisants respiratoires une hyposidérémie. Elle est d'origine infectieuse: dans ce cas, elle est accompagnée d'hyposidérophillinémie. Elle peut être d'origine non infectieuse: dans ce cas on a une sidérophillinémie normale. Ici, on a en outre une augmentation de la masse sanguine et une augmentation relative du volume plasmatique. La masse ferrique

est alors sensiblement normale et l'hypo sidérémie n'est que relative. Il s'agit en l'occurence d'une dilution ferrique. Etant donné que la capacité de transport reste normale, il est normal de trouver un temps de disparition abaissé et un transport du fer plasmatique augmenté. (59)

4) Conséquences hémodynamiques de la polyglobulie:

L'hématocrite semble avoir une certaine valeur pronostique: elle est significativement plus élevée chez les malades qui présenteront ultérieurement une défaillance cardiaque droite que chez les autres: de même elle est significativement plus élevée chez les malades morts de défaillance cardio-respiratoire que chez les survivants. Ainsi parmi les stigmates de l'insuffisance cardio-respiratoire chronique, la polyglobulie semble en rapport étroit avec l'état hémodynamique (corrélation avec la pression moyenne dans l'artère pulmonaire; différence significative de la valeur de l'hématocrite selon que les malades feront ou non des épisodes de défaillance cardiaque, et selon leur durée de survie).

La valeur pronostique semble plus nette que celle de l'hypoxémie dont elle est pourtant une conséquence. Ceci s'explique de deux façons:

1) si on envisage la signification de la polyglobulie, il faut tenir compte du fait que la réaction érythropoïétique est lente: la polyglobulie donne une image amortie de la désaturation sans en produire la fluctuation. Si le traitement ne modifie pas l'évolution, elle est un bon témoin de l'hypoxémie de fond, meilleur que la SaO2 qui ne montre qu'une situation instantanée.

2) Si on envisage les conséquences de la polyglobulie, il est probable que le caractère de gravité attaché à l'élévation de l'hématocrite témoigne du rôle néfaste que la polyglobulie exerce sur la petite circulation par l'hyperviscosité et l'hypervolémie. (28)

COTEN et Coll. ont rapporté que la polyglobulie provoque une diminution de la sensibilité du centre respiratoire au CO2, et une moindre réponse ventilatoire à l'effort. Ceci a été prouvé par polyglobulie expérimentale; sujet dont l'hématocrite avait été élevé à 60 % par des transfusions. (15)

5) Répercussion fonctionnelle de l'insuffisance respiratoire sur la fonction cardio-circulatoire:

En 1946, Von EULER et LILJESTRAND montraient que l'inhalation d'un mélange pauvre en oxygène déterminait chez le chat l'apparition d'une H.T.A. pulmonaire. Cette réponse hypertensive à l'hypoxie persistait après vagotomie ou extirpation du ganglion stellaire, montrant ainsi l'effet direct de la diminution de la tension partielle d'oxygène sur les vaisseaux pulmonaires.

Ces observations fondamentales ont été confirmées chez l'homme comme chez l'animal. La preuve est maintenant fournie que la diminution de la PO2 dans l'alvéole et le capillaire engendre une vasoconstriction artériolaire pulmonaire grâce à la mise en jeu d'un mécanisme de nature réflexe venant de territoires pulmonaires mal ventilés. Cette vasoconstriction détourne le sang veineux mêlé dans les régions du poumon où la ventilation alvéolaire est plus adéquate. Cette adaptation réflexe de la perfusion aux conditions gazeuses locales corrige ainsi la désaturation artérielle périphérique en réduisant l'apport sanguin des territoires pulmonaires hypoventilés. La preuve indirecte de l'efficacité d'un tel mécanisme est fournie par les expériences de GOURNAND et coll. l'administration d'acétylcholine dans l'artère pulmonaire détermine une chute de la saturation artérielle périphérique, en supprimant la vaconstriction "protectrice" réflexe.

L'hypoxémie ne serait pas le seul stimulus responsable de la vasoconstriction pulmonaire. L'augmentation de CO2 et la diminution du pH sanguin semblent avoir le même effet. LILJESTRAND considère même que la [H +] représente le stimulus chimique unique de la vasoconstriction pulmonaire. L'hypoxémie et l'hypercapnie agiraient par son intermédiaire, soit en favorisant la production intracellulaire d'acide lactique, soit directement par augmentation de la PCO2 intracellulaire qui rend le pH plus acide.

Cette régulation interne de la perfusion est obtenue au prix d'une augmentation de la tension artérielle pulmonaire par élévation des résistances artériolaires. D'où une surcharge de travail pour le coeur droit et constitution d'un coeur pulmonaire chronique.

Dans les maladies pulmonaires chroniques à un stade avancé, la restriction du lit capillaire dûe aux altérations parenchymateuses et vasculaires représente un autre facteur générateur de H.T.A. pulmonaire. De même après résection pulmonaire étendue, l'augmentation de la perfusion dans le parenchyme restant entraine la distension du lit vasculaire et augmente les résistances du flux sanguin.

En plus de l'H.T.A. pulmonaire dans la génèse du coeur pulmonaire chronique s'ajoutent l'hypervolémie et l'augmentation de la viscosité sanguine conséquence de la polyglobulie. A cela s'ajoutent les effets néfastes d'une augmentation paradoxale du débit cardiaque chez l'insuffisant respiratoire chronique.

6) <u>L'évolution des insuffisances respiratoires</u>:

On peut souvent lire dans des publications médicales que l'insuffisance respiratoire est, comme l'insuffisance cardiaque, une affection dont l'aggravation est aussi progressive qu'inexorable et conduit plus ou

moins rapidement le sujet à la mort, le plus souvent par le biais du coeur pulmonaire chronique.

Il ne s'agit là que d'une généralisation très grossière dont l'inexactitude éclate aux yeux de celui qui s'éfforce de serrer la réalité évolutive de chacune des affections qui font le lit de ces insuffisances respiratoires.

Sur le plan purement théorique, on peut aisément admettre une première discrimination: certaines insuffisances respiratoires sont le résultat d'une affection (ou de ses conséquences chirurgicales) qui a fortement diminué la surface du champ d'hématose. La guérison médicale ou chirurgicale de cette affection stabilise cette insuffisance respiratoire à un certain niveau, mais ce niveau ne subira plus que les variations physiologiques inhérentes au vieillissement de l'individu si ce dernier ne subit pas entre temps de nouvelles aggressions pathologiques.

Il en va tout autrement lorsqu'il s'agit d'affections respiratoires chroniques ou dégénératives. Ici, les troubles fonctionnels déclenchés par exemple par des agressions microbiennes pas forcément intenses (et d'autant plus négligées par le malade) mais itératives vont créer les remaniements anatomiques irréversibles. C'est ainsi que les bronchopathies répétées vont faire perdre à l'épithélium cylindrique de la muqueuse bronchique sa bordure ciliée en attendant que cet épithélium cylindrique subisse une métaplasie cubique. Dans le même temps se produit une multiplication des acini muqueux modifiant qualitativement et quantitativement les sécrétions bronchiques.

Cette lente destruction des structures anatomiques et la progression de l'insuffisance respiratoire qui en est la conséquence bénéficient du déclenchement au niveau des divers étages de l'appareil respiratoire de certains mécanismes qui, par intéraction réciproque, s'entretiennent et s'aggravent d'eux-mêmes. Il en est ainsi des phénomènes toux $\rightleftarrows$ inflammation, hypersecrétion $\rightleftarrows$ hypercapnie, hypertension pulmonaire $\rightleftarrows$ hypercapnie.

Au cours de l'emphysème obstructif, nous assistons à une lente et progressive destruction des membranes alvéolaires qui s'amincissent, voient disparaître leurs capillaires, pour finir par se résorber elles-mêmes transformant les alvéoles déformées en sacs distendus ou l'hématose ne se réalise plus. Ces phénomènes destructifs se poursuivent de proche en proche et tendent à augmenter le volume résiduel aux dépens de la capacité vitale.

Mais il convient de préciser que le clivage entre les affections respiratoires progressives et les affections respiratoires non progressives ne constitue pas une paroi étanche. Bien des maladies broncho-pulmonaires peuvent revêtir des modes évolutifs différents

qui permettent donc de les classer tantôt dans un groupe et tantôt dans l'autre. Il en est ainsi de la tuberculose. Il en est ainsi aussi des silicoses: certaines voient cesser leur évolution lorsque prend fin l'exposition au risque, d'autres continuent à s'aggraver inéluctablement en dépit de la disparition du risque.

Ces remarques, une fois faites, nous pouvons tout de même tenter une classification approximative des insuffisances respiratoires chroniques selon les affections qui en sont responsables. D'une façon certes un peu arbitraire, nous pouvons considérer trois groupes:

1) les insuffisances respiratoires chroniques stables;
2) les insuffisances respiratoires chroniques progressives;
3) les insuffisances respiratoires chroniques évoluant par poussées.

1) Les insuffisances respiratoires chroniques stables:

Un premier groupe rassemble les affections limitant le jeu thoracique par atteinte squelettique (qu'elle soit acquise ou congénitale). Nous y trouvons par exemple les malformations thoraciques, les déformations rachitiques du gril costal, les cypho-scolioses, les séquelles de Mal de Pott, les séquelles de traumatismes graves au thorax.

Un deuxième groupe est constitué par les affections diminuant l'éfficacité des muscles respiratoires soit par gêne mécanique (obésité) soit par atteinte neurologique antérieure (poliomyélite, encéphalites, paralysies phrénique de causes diverses).

Les atteintes pleurales qu'elle qu'en soit l'étiologie, (pleurésies purulentes, pleurésies séro-fibrineuses, hémothorax traumatique, pneumothorax thérapeutique), constituent par la pachypleurite qu'elles laissent une autre source d'insuffisance respiratoire chronique stable.

Un dernier groupe enfin numériquement important, rassemble toutes les affections qui ont créé une amputation plus ou moins importante du parenchyme et l'on comprend qu'en fonction de l'importance de l'amputation, l'insuffisance respiratoire chronique pour stable qu'elle soit peut atteindre tous les degrès de gravité. Nous trouverons dans ce groupe les séquelles bien stabilisées de tuberculose pulmonaire, les séquelles de collapsothérapie chirurgicale (thoracoplastie, pneumothorax extrapleural, oléothorax).

Nous y trouverons aussi toutes les séquelles d'éxérèse (segmentectomies, lobectomies, pneumonectomies, quelle que soit l'affection ayant justifié cette éxérèse: tuberculose pulmonaire, bronchectasie, tumeur bénigne et maligne etc...).

Toutes ces atteintes se traduisent sur le plan fonctionnel par une diminution du rapport CV/CVth, c'est-à-dire par un syndrôme restrictif pur sans freinage bronchique et sans distension.

2) Les insuffisances respiratoires chroniques progressives:

Dans ce groupe peuvent trouver place les vielles tuberculoses irréductibles ne répondant plus aux drogues antituberculeuses. Il faut y ajouter, avec les réserves que nous avons faites plus haut, la silicose et certaines pneumoconioses comme l'asbestose. Nous ne mentionnerons ici que pour mémoire l'insuffisance respiratoire chronique des cardiopathies congénitales.

Par contre, la place essentielle doit être donnée ici au groupe encore un peu flou de ce que l'on appelle les "fibroses pulmonaires". Pour l'anatomopathologiste, ces fibroses sont caractérisées par l'hyperplasie du tissu conjonctif pré-existant, tantôt au niveau du squelette conjonctif développé à la périphérie du lobule ou en son centre, tantôt au niveau de la paroi même de l'alvéole ou elle constitue la pneumonie réticulée hypertrophique.

Pour le physiologiste, ces fibroses ont pour dénominateur commun un trouble des échanges membranaires, c'est-à-dire un bloc alvéolo-capillaire se traduisant au niveau des paramètres sanguins par une hypoxie sans hypercapnie; cette discordance étant due à la considérable différence entre le coéfficient de diffusion de l'O2 et de celui du CO2.

Parmi ces fibroses pulmonaires, nous citerons: le "poumon de fermier", la maladie de HAMMAM-RICH et ses variétés (fibrose chronique diffuse nodulaire de SCADDING, fibrose pulmonaire de WALFORD et KAPLAN).

Si les manifestations pulmonaires des collagènoses donnent rarement des fibroses évolutives, par contre, nous signalerons que cette évolution irrémédiable est relativement fréquente dans la rare sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

Ces scléroses évolutives qui conduisent le malade à sa fin par asphyxie progressive (généralement précipitée par une complication infectieuse banale), ne sont donc le fait que d'affections rares et dont l'identification n'a commencé qu'il y a une vingtaine d'années.

3) Les insuffisances respiratoires chroniques évoluant par poussées:

Elles sont le fait de la plus banale et de la plus fréquente des bronchopathies: la bronchite chronique avec sa très fréquente complication, l'emphysème obstructif. Elles sont aussi l'aboutissement des asthmes vieillis,

des asthmes intriqués dont le tableau clinique finit par se calquer sur celui de la bronchite chronique.

Nous savons que la bronchite chronique prédomine dans le sexe masculin et commence à devenir une infirmité préoccupante pour les malades qui en sont atteints à partir de 45-50 ans.

Sur le plan physio-pathologique, la bronchite chronique débute comme un syndrôme obstructif. L'œdème muqueux, l'augmentation et l'épaississement des secrétions auxquels s'ajoute parfois un broncho-spasme se conjuguent pour freiner (surtout à l'expiration) le passage de l'air dans les conduits bronchiques d'où la diminution du rapport VEMS/VEMSTh et la baisse du coéfficient de TIFFENEAU VEMS/CV.

La capacité vitale est un peu ou pas modifiée. Ce trouble obstructif créé peu à peu une distension alvéolaire, inégalement répartie dans les champs pulmonaires. Cette distension est tout d'abord réversible puis l'altération progressive des membranes, conduit à ce que les histologistes appellent la "pneumonie réticulée atrophique". L'emphysème vrai, irréversible est alors constitué et se traduit par une augmentation progressive du volume résiduel.

A un stade plus ou moins avancé de son évolution, la bronchite chronique bascule de la simple incapacité respiratoire à l'insuffisance respiratoire vraie. Elle se traduit alors par un syndrôme d'hypoventilation généralisée avec hypoxie et hypercapnie. L'acidose gazeuse qui en est la conséquence est généralement compensée par une augmentation métabolique des bicarbonates plasmatiques.

La plupart des bronchitiques, à un stade plus ou moins tardif de leur insuffisance respiratoire voient s'installer surtout du fait de l'accroissement des résistances mécaniques intra-pulmonaires une hypertension dans le domaine de la petite circulation, plus ou moins maîtrisée par la musculature du coeur droit. A un stade plus avancé, le myocarde à son tour défaille: nous sommes au stade du coeur pulmonaire décompensé, de l'insuffisance ventriculaire droit avec tout son cortège clinique d'hépatomégalie et d'œdèmes.

La carrière du bronchitique chronique est alors sur sa fin.

Mais il s'en faut de beaucoup que toutes les bronchites chroniques passent par tous ces stades.

Certes, il est aisé de trouver dans la littérature médicale de ces dernières années des statistiques faisant état d'un important pourcentage de décès dans des groupes de bronchitiques chroniques étudiés pendant cinq à dix ans. C'est ainsi qu'aux U.S.A., MITCHELL et FILLEY

ont pu dire que la survie du bronchitique chronique une fois atteint le stade de la dyspnée permanente intense ne dépasse pas cinq ans. Cette opinion rejoint en France ce qu'écrivait naguère SADOUL : "un broncho-emphysème qui s'est une fois décompensé avec hypoxie et hypercapnie a une gravité vitale de même ordre que l'infarctus du myocarde".

Ces affirmations méritent peut-être quelques correctifs. Tout d'abord, il est assez remarquable que nombre de bronchitiques avérés, porteurs d'une insuffisance respiratoire sévère ne constituent jamais de coeur pulmonaire chronique.

Par ailleurs, une étude récente portant sur 90 bronchitiques chroniques ayant subi au moins deux examens fonctionnels consécutifs à un intervalle de six mois à huit ans, a permis d'aboutir aux conclusions suivantes:

1) l'aggravation du trouble fonctionnel n'est vraiment sensible qu'après un délai de trois à cinq ans. L'évolution de la maladie est donc relativement lente;

2) certains d'entre-eux ont conservé un état fonctionnel parfaitement stable pendant cinq ans;

3) plusieurs ont conservé plusieurs années une hypoxie et une hypercapnie permanentes sans complications graves;

4) le risque majeur est chez ces malades représenté par la survenue brûtale (à l'occasion d'une infection banale respiratoire) d'une poussée d'insuffisance respiratoire aigüe. Mais si cet épisode aigu est correctement traité dans un centre spécialisé de réanimation, on voit l'insuffisance respiratoire se retrouver généralement à son niveau antérieur, c'est-à-dire nullement aggravée. (23)

L'évolution habituelle d'un broncho-emphysème est donc peu rapide, l'aggravation étant dûe à des poussées infectieuses le plus souvent hivernales surtout lorsque ces complications sont mal ou insuffisamment traitées.

La surveillance médicale attentive des bronchitiques chroniques, la prophylaxie au moyen de la vaccinothérapie des complications infectieuses saisonnières, suffit en général à leur assurer une survie prolongée.

7) Les cardiopathies congénitales:

Les cardiopathies congénitales avec shunt entre les circulations artérielles pulmonaires et systémiques s'accompagnant de polyglobulie, la plus souvent entre 7 et 8,5 millions. Elle s'accompagne de cyanose, d'hippocratisme digital, mais pas de splénomégalie. L'érythrocytose est habituellement pure. La saturation oxygénée du sang artériel est très basse.

Le mécanisme humoral de ces polyglobulies est

très probable. Ceci est démontré notamment par l'observation d'un malade porteur d'un canal artériel s'abouchant au-delà de l'origine de la sous-clavière et chez qui la moëlle sternale normalement oxygènée était le siège de la même hyperplasie érythroblastique que la moëlle iliaque. (53)

On peut rapprocher de ces cardiopathies congénitales les polyglobulies secondaires à certains hémangiomes caverneux du poumon et aux fistules artério-veineuses pulmonaires.

Dans les insuffisances cardiaques, il peut se développer une polyglobulie discrète qui, dans une certaine mesure, paraît en rapport avec le degré de l'insuffisance circulatoire. (20)

8) Le syndrôme de PICKWICK:

Il existe une variété particulière de polyglobulie secondaire par hypoxémie observée chez les grands obèses. La première observation paraît en avoir été rapportée par NEWMAN et coll. et l'isolement de ce type sous le nom de syndrôme de PICKWICK a été fait par BURWELL et coll. (en 1956).

Les principaux éléments cliniques, qui ne sont pas tous présents sont: obésité extrême, somnolence, cyanose, érythrocytose, et dans les cas sévères une respiration de CHEYNES-STOKES, une hypertrophie ventriculaire droite et une insuffisance cardiaque droite.

Ici l'authenticité de l'hypoxie est démontrée par la constante désaturation oxygénée du sang artériel, celle de l'hypoventilation par l'augmentation de la PaCO2. Les explorations fonctionnelles respiratoires donnent des résultats assez concordants: la capacité vitale est diminuée, l'espace mort est augmenté, et la capacité de diffusion serait diminuée. (25)

Ces troubles seraient dûs à l'augmentation du travail respiratoire dûe à la masse de tissu adipeux enveloppant le thorax et l'abdomen; l'hypoventilation serait la conséquence de cette "gêne" respiratoire entrainant à la fois la désaturation oxygénée du sang artériel, responsable de la polyglobulie, et l'augmentation de la PaCO2 dont dépend la somnolence et qui inhibe le fonctionnement des centres respiratoires; cette dépression des centres par l'hypercapnie forme un cercle vicieux auquel contribue également l'augmentation de la masse sanguine.

Toutes les publications concordent à affirmer que tous ces troubles, y compris la polyglobulie, sont réversibles par la seule perte de poids qui rompt le cercle vicieux en corrigeant l'hypoventilation.

BUCKINGHAM et coll. rapportent un cas de polyglobulie chez un obèse, sans aucune altération notable

de la fonction ventilatoire:

La saturation HbO2 est à 91%, améliorée en position debout; la PaCO2 est normale. Cette hypoxémie paraît liée à un trouble du rapport ventilation/perfusion par "tassement" du parenchyme des bases en décubitus, d'où un effet shunt. Les auteurs rapprochent ce mécanisme physiopathologique de la polyglobulie expérimentale obtenue en soumettant de façon intermittente des animaux à une altitude simulée de 6.000 mètres (les périodes de décubitus ayant le même effet qu'il faut distinguer de l'hypoventilation nocturne des emphysémateux). Chez le sujet normal, une hypoxémie modérée avec une SaO2 à 91% correspond statistiquement à un hématocrite de 57%. Chez l'emphysémateux, la réaction polyglobulique ne serait pas constante du fait de l'infection chronique et du déficit en fer. (13)

9) Les corps toxiques:

De nombreux corps chimiques produisent des polyglobulies transitoires: dérivés du goudron, dérivés de l'aniline, benzène et ses dérivés, phosphore, certains métaux (manganèse, mercure, fer, bismuth, arsenic). Certains de ces poisons produisent des pigments hémoglobiniques anormaux, sulfhémoglobine et méthémoglobine. Les méthémoglobinémies congénitales ou acquises peuvent s'accompagner de polyglobulie.

Le cobalt stimule l'érythropoïèse, et est capable d'entrainer une polyglobulie, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. L'administration de cobalt est suivie d'une élévation de la réticulocytose puis d'une augmentation absolue de la masse des globules rouges constituée d'hématies de morphologie et de durée de vie normales.

Le mécanisme de cette action érythropoïétique du cobalt n'est pas élucidé avec certitude: certains font intervenir une action directe sur la moëlle par inhibition enzymatique entrainant une anoxie locale, d'autres pensent que le cobalt interviendrait par l'intermédiaire d'une hypersécrétion d'érythropoïétine(GOLDWASSER et coll.).

10) Le rôle du rein dans les polyglobulies:

Sur le plan rénal et du domaine de la physiopathologie, les polyglobulies s'accompagnent de modifications hémodynamiques très particulières. L'augmentation du nombre des globules rouges entraîne une réduction du volume plasmatique, d'où diminution du flux plasmatique, compensée en partie seulement par une augmentation du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire (augmentation de la fraction filtrée).

Anatomiquement on a une dilatation importante des capillaires glomérulaires avec une stase sanguine marquée; les floculus sont augmentés de volume.

Ces modifications sont réversibles avec la polyglobulie.

D'autre-part, à propos des polyglobulies secondaires aux affections rénales, ce sont les tumeurs rénales qui s'accompagnent de polyglobulie, et surtout les hypernéphromes (cancer du rein à cellules claires). L'hypothèse d'une hypersécrétion d'un facteur érythropoïétique par le tissu tumoral a pu être confirmée: le plasma de ces sujets exerce une intense activité érythropoïétique et des extraits de tumeur rénale se sont révélés doués de propriété érythropoïétiques indiscutables.

11) Les notions actuelles sur le problème du mécanisme des polyglobulies secondaires:

On ne peut aborder le problème du mécanisme des polyglobulies secondaires qu'après un bref rappel des connaissances actuelles sur la substance érythropoïétique plasmatique.

CARNOT et DEFLANDRE montrèrent en 1906 que des injections à des lapins sains de plasma provenant de lapins rendus anémiques par des saignées répétées rendaient les premiers polyglobuliques; d'où l'hypothèse de l'existence d'une substance plasmatique érythropoïétique qu'ils nommèrent hémopoïétine. Cette substance est appelée plus généralement aujourd'hui érythropoïétine.

Depuis vingt ans de nombreux travaux ont été consacrés à ce facteur érythropoïétique plasmatique. On apprécie son activité par des méthodes biologiques utilisant surtout le rat ou la souris. La substance à étudier est injectée à ces animaux sensibilisés par le blocage de leur érythropoïése au moyen d'un artifice (jeûne, polyglobulie expérimentale par transfusion, hypoxie, hypophysectomie). Si le plasma injecté est riche en substance érythropoïétique, il y a réveil de l'érythropoïése dont l'intensité est appréciée, par comparaison avec des lots d'animaux témoins, au moyen de la réticulocytoses ou mieux de l'incorporation du fer radio actif (Fe59) dans les hématies.

On connaît peu les caractéristiques chimiques de l'érythropoïétine car il n'est pas possible encore, à notre connaissance, d'obtenir le produit sous forme purifiée. L'activité de l'érythropoïétine se retrouve dans une glycoprotéïne plasmatique. Pour le moment on parvient à préparer des fractions hautement concentrées et du plasma et de l'urine, qui servent d'étalon de référence, mais dont le degré de purification est faible. Si bien qu'on ne peut entreprendre ni analyse chimique précise, ni études pharmacologiques chez l'homme.

Des arguments importants ont été rassemblés en faveur de l'origine rénale de l'érythropoïétine.

Un facteur rénal érythropoïétique (F.R.E) est produit en quantités variables suivant le degré d'hypoxie rénale. Il agit par voie enzymatique sur une α_2 globuline du plasma pour libérer l'hormone active, l'érythropoïétine.

L'érythropoïétine semble agir par la stimulation des cellules médullaires entrainant une augmentation du nombre d'éléments de la lignée rouge en maturation. Elle augmenterait la synthèse de l'hème. La plupart des stimulus physiologiques ou expérimentaux de l'érythropoïèse (hypoxie, anémie hémorragique ou hémolytique, administration de cobalt) semblent agir par l'intermédiaire d'une production accrue d'érythropoïétine.

L'hypoxie rénale agirait par action locale directe. A notre connaissance, il n'a pas encore été possible de déterminer le type de cellules rénales à l'origine de la secrétion d'érythropoïétine. En outre, certaines polyglobulies par lésions du système nerveux central et en particulier de la région hypothalamo-hypophysaire, ont suggéré l'existence non encore prouvée d'un centre diencéphalohypophysaire réagissant à l'anoxie et intervenant dans la secrétion de l'érythropoïétine.

Actuellement on admet que la secrétion d'érythropoïétine est stimulée par l'anoxie (hypoxique ou anémique) au niveau du rein. La régulation de cette secrétion est commandée par l'équilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et l'apport sanguin d'oxygène aux tissus. L'action médullaire de l'érythropoïétine permet la différenciation des cellules souches en pro-érythroblastes. (12)

Terminons cette étude en concluant que le comportemement du système de l'érythropoïétine règle l'érythropoïése. Cette hormone a le pouvoir d'augmenter la production des hématies et de modifier le processus de maturation dans la moëlle osseuse. Grâce au mécanisme de régulation rénal, l'apport en oxygène (déterminé par la teneur en oxygène et par l'affinité de l'hémoglobine) est adapté aux besoins des tissus. (20)

CHAPITRE III

LA POLYGLOBULIE DANS LES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES
OBSERVATIONS - COMMENTAIRES

1) Nous reproduisons dans ce chapître le tableau de cent observations qui ont fourni la base de ce travail.

Pour chaque malade nous avons retenu: le sexe; l'âge, la taille, le poids, les volumes spirographiques (CV; $\frac{VEMS}{CV}$; VR; $\frac{VR}{CT}$), l'hématocrite et les paramètres gazeux sanguins (PaO2; SaO2; PaCO2; CO2 plasmatique; pH).

Précisons tout de suite que nous estimons pouvoir assimiler l'élévation de l'hématocrite à la polyglobulie.

Pour n'être pas rigoureuse cette assimilation a été pour nous nécessaire puisque les malades qui nous ont servi de matériel d'étude n'avaient pas eu d'hémegramme au moment de leur examen. Toutefois il s'agissait dans tous les cas de sujets qui n'avaient aucune raison de présenter des altérations de la volémie.

Tableau

BRONCHO - EMPHYSEME

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S. / C.V.	V.R.	V.R. / C.T.	Hématocrite	PaO2	SaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
H 57 I,63 70 1 - Planh...	2050 - 40 %	41 %	3000	68 %	68	-	72,5	67,5	74	7,29
H 53 I,65 45 2 - Durr...	2100 - 45 %	23 %	2600	58 %	71	47	77	57	66	7,32
	(Revu 3 ans plus tard : mêmes valeurs ventilatoires ; hématocrite : 53)									
H 52 I,68 67 3 - Kem...	2100 - 30%	36 %	3250	62 % (Voir courbe)	72	-	75	80	88	7,26
H 51 I,83 85 4 - Copa...	3150 - 22 %	33 %	2400	43 %	60	-	72	82	82	7,24
H 57 I,69 78 5 - Dufo...	3100 - 30 %	36 %	3800	55 %	70	51	80	67	-	7,26
H 59 I,67 51 6 - Mess...	2150 - 50 %	28 %	3700	65 %	70	40	70	70	82	7,30
H 50 I,72 60 7 - Bast...	2450	46 %	2400	49 %	63	-	79	80	90	7,27
H 57 I,80 71 8 - Basq...	3700 normale	34 %	2800	43 %	60	66	83	52	80	7,45
H 64 I,61 69 9 - Lefè...	2750 - 20 %	33 %	3200	55 %	60	75	94	39	56	7,39

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S. / C.V.	V.R.	V.R. / C.T.	Hématocrite	PaO2	SaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
H 70 I,76 62 10 - Lebr...	2I50 - 40 %	28 %	2800	60 %	59	52	86	54	79	7,4I
H 57 I,74 68 11 - Ajse...	I800 - 50 %	37 %	4 000	69 %	60	-	84	66	77	7,3I
H 55 I,66 65 12 - COM...	I75I - 50 %	29 %	3550	67 %	56	-	94	48	63	7,36
H 72 I,67 58 13 - Valé...	I350 - 57 %	42 %	3500	7I %	59	-	73,5	60	83	7,40
H 66 I,72 62 14 - Pack...	2200 - 35 %	30 %	4500	67 %	65	-	80	60	86	7,36
H 69 I,69 60 15 - Duple...	2700 - 20 %	20 %	3000	52 %	62	-	70	54	72	7,37
H 72 I,7I 64 16 - Deke...	2I00 - 35 %	36 %	-	-	55	-	88	48	70	7,4I
H 7I I,65 72 17 - Leth...	2300 -25 %	24 %	2570	55 %	56	-	85,5	44	64	7,42
H 6I I,65 6I 18 - Leno...	I450 - 55 %	39 %	3370	70 %	57	-	70	52,5	73	7,395

NOM Sexe Age Taille Poids	C/V/	V.E.M.S. / C/V/	V.R.	V.R. / C.T.	Hématocrite	PO2	SaO2	PCO2	CO2 plasmatique	pH
H 44 I,60 65 19 - Lel...	2250 - 35 %	40 %	2650	54 %	67	-	77	64,5	73,5	7,30
	Polyglobulie réversible en quelques mois									
H 5[illegible] I,72 55 20 - Assa...	I850 - 49 %	53 %	3500	66 %	60	52	85	57,5	76	7,37
	Polyglobulie réversible après traitement de l'insuffisance respiratoire aigüe									
H 74 I,63 62 21 - Vasil...	2000 - 35 %	50 %	2800	58 %	63	-	8I,5 %	49	59	7,32
	Polyglobulie passagère à l'occasion d'une surinfection									
H 67 I,60 66 22 - GROSS...	2I00 - 35 %	29 %	3000	59 %	55	44	76	55	64	7,32
H 68 I,68 60 23 - Pins...	2350 - 30 %	45 %	4600	66 %	55	52	87	40	60	7,43
H 62 I,74 64 24 - Vanle...	2600 - 25 %	39 %	4000	57 %	56	63	9I	44	62	7,4I
H 56 I,69 73 25 - Belv...	2I50 - 40 %	37 %	3600	62 %	55	63	9I	43	59	7,40
H 70 I,63 55 26 - Depl...	I700 - 46 %	27 %	4500	72 %	56	47	80	66	82	7,35
H 64 I,68 67 27 - Rich...	2700 - 20 %	34 %	4600	60 %	75	56	87	46	62	7,37
H 50 I,60 57 28 - Lair...	I800 - 45 %	36 %	2500	58 %	60	34	57,5	60	60,[illegible]	7,25

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S. / C.V.	V.R.	V.R. / C/T/	Hématocrite	PO2	Sa02	PC02	C02 plasmatique	pH
H 5I I,6I 53 29 - Patac...	I850 - 50 %	27 %	I850	50	58	-	82	58	70	7,28
H 66 I,65 65 30 - Bur...	2600 - 20 %	4I %	2400	48 %	55	-	87	43	73	7,42
H 43 I,70 75 31 BENN...	3750 - 25 %	84%	0,750	17%	58	88	96	36	-	7,40

BRONCHO - EMPHYSEME avec RETENTISSEMENT CARDIAQUE DROIT

H 64 I,64 6I I - Rivi...	2200 - 35 %	25 %	2750	55 % Voir courbe	58	-	82	49	6I	7,33
H 50 I,76 66 2 - Pill...	2300 - 40 %	39 %	2540	52 %	56	-	79	55	62	7,30
H 63 I,68 68 3 - Meri...	2000 - 40 %	45 %	3500	64 %	60	-	86	57	77	7,38
H 37 I,72 50 4 - Marv...	I950 - 55 %	32 %	4000 Polyglobulie réversible après traitement de l'insuffisance respiratoire aigüe	67 %	57	-	7I	80	84	7,I5
H 66 I,62 60 5 - Roir...	I800 - 4I %	22%	4250 Examen fait après oxygénothérapie	70 %	7I,5	-	95,5	70	90	7,36
H 53 I,72 68 6 - Jann...	I750 - 52 %	3I %	5900 Polyglobulie partiellement réversible après correcti n de la surinfection	78 %	62	40	69	78	78	7,25

NOM Sexe age taille poids	C.V.	V.EM.S./C.V.	V.R.	V.R./C.T.	Hématocrite	PaO2	Sa02	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
H 46 I,7I 45 7 - Gali...	2350 - 37 %	3I %	3000	55%	6I	-	83,5	64	78	7,33
H 32 I,75 80 8 - Tass...	2850 - 3I %	57 %	I750	35 %	69,5	-	86	64	79	7,34
	Polyglobulie partiellement réversible après traitement de l'insuffisance respiratoire aigüe									
H 4I I,63 62 9 - Ladr...	I850 - 49 %	38,5 %	3I50	62 %	60 %	-	85	70	9I	7,36
	Polyglobulie persistante même en dehors des poussées aigües									
H 40 I,67 7I I0 - Bill...	2000 - 50 %	35 %	2000	50 %	72	-	76	60	78	7,35
	Polyglobulie + + en I964 - Revu amélioré en I965									
H 45 I,65 58 II - Romé...	2650 - 25 %	35 %	4400	63 %	56	-	80	65	78,5	7,33
	Polyglobulie variable mais permanente									
H 60 I,68 59 I2 - Carl...	2I50 - 33 %	29 %	2950	54 %	69,5	-	55,5	76	82,5	7,29
	Polyglobulie persistante									
H 65 I,69 63 I3 - EV...	2350 - 28 %	33 %	5800	70 %	60	48	42	75 (voir courbe)	85	7,47
	Polyglobulie réversible en huit jours									
H 59 I,74 79 I4 - Trum...	2550 - 30 %	5I %	4700	65 %	56,5	-	46,5	68,5	96	7,40
	Polyglobulie passagère à l'occasion d'une surinfection									
H 64 I,65 62 I5 - Debea...	2950 - I0 %	35 %	3500	54 %	58	-	82,5	38,55	53	7,39
	Polyglobulie passagère à l'occasion d'une surinfection									
H I,65 5I I6 - Murl...	2I50 - 30 %	I0	2500	54 %	57,5	2I,5	37	87,5	I05	7,33
	Polyglobulie passagère									

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S./C.V.	V.R.	V.R./C.T.	Hématocrite	PaO2	SaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
H 59 I,58 58 17 - Filli...	2250 - 35 %	40 %	2100	48 %	55	-	89	44	54	7,33
	Polyglobulie réversible en quelques jours (hématocrite inférieure à 50 %)									
H 33 I,76 45 18 - Boi...	1600 - 55 %	36 %	6000	75 %	65	70	88	90	80	7,20
	Polyglobulie réversible									
H 67 I,70 6I 19 - Banc...	2250 - 30 %	26 %	3000	57 %	55	-	86	49	67	7,38
H 52 I,7I 53 20 - Larm...	3050 - 20 %	20 %	5000	62 %	55	4I	79	48	79	7,40
	Revu trois ans après : polyglobulie disparue (48 %) - SaO2 : 92 % - PaCO2 48)									
H 64 I,59 65 2I - El...	2600 - 20 %	48 %	4400	63 %	56	55	86	45	59	7,37
H 64 I,82 58 22 - Schi...	2800 - 25 %	29 %	3000	52 %	60	34	54,5	78	78	7,35

BRONCHO - EMPHYSEME avec CARDIOPATHIE GAUCHE

H 66 I,67 69 I - Jul...	2500 - 25 %	62 %	2100	45 %	57	64	9I	4I	58	7,40
H 6I I,65 65 2 - Cha...	3100	33 %	3100	50 %	69	48,5	79,5	60	66	7,285

NOM / Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S. / C.V.	V.R.	V.R. / C.T.	Hématocrite	PaO2	SaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
H 45 I,67 88 3 - Bulc...	2750 - 30 %	36 %	3800	60	62	44	75	7I	77	7,39
			Polyglobulie passagère							

OBESITE plus BRONCHO - MPHYSEME

H 47 I,65 81 1 - Lalan...	2600 - 37 %	37 %	3700	59	70	49	83	44	_	7,38
H 43 1,75 95 2 - GUIL...	2100 - 60 %	34 %	2250	52	58	60	89	54	_	7,37
H 57 1,73 91 3 - Mage...	2300 - 35 %	52 %	4000	60	70	54	84	70	89	7,35
H 70 1,67 85 4 - Leno...	2100 - 35 %	35 %	2750	56	59	48	82	58	73	7,35
H 78 I,77 83 5 - Poli...	2300 - 30 %	34	4000	63	57	7I	7I	73	8I	7,30
H 54 I,74 88 6 - Ronc...	3400 - 5 %	30 %	2650	45 %	55 %	-	84	86	73	7,30
H 55 I,66 73 7 - Bido...	I900 - 50	42 %	2800	60	60	60	89 %	4I	_	7,36

OBESITE PURE

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S. / C.V.	V.R.	V.R. / C.T.	Hématocrite	PaO2	CaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
F 44 I,56 90 I - Demon...	3000 normale	77	I600	32	58	78	94	40	-	7,39
F 64 I,57 79 2 - Mall...	I600 - 30 %	60	2I00	57	55	79	95	40	-	7,40
H 59 I,93 I17 3 - Sbis...	2600 - 45 %	53	2350	48	58	83	8[illegible]	54	73	7,38
H 64 I,76 II5 4 - Cher...	2500 - 30 %	6I %	2750	52	57	58	90,5	47	73	7,45
H 53 I,87 I24 5 - Math...	4700 normale	67	2650	36	55	-	93	45	6I,5	7,38
H 44 I,80 90 6 - Coh ...	3850 - I2 %	76 %	I500	28	55	-	95,5	37	53	7,4I

GIBBOSITE

H 49 I, 0 45 I - Dorep...	0,700 - 80 %	[illegible]	0,700	50	60	50	86	60	80	7,36

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V. alv. / C.V.	V.R.	V.R. / C.T.	Hématocrite	PaO2	SaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
F 6I I,35 54 2 - Giro...	0,600 - 65 %	75 %	I000	6 60	56	45	77	54	75	7,39
H 5I I,55 53 3 - Dia...	I600 - 50 %	64 %	2000	55	59	59	92	57	-	7,52
H 59 I,70 70 4 - Lapir	II00 - 70 %	72 %	I000	49	68	35	62	48	5I	7,28
			Polyglobulie réversible en un mois.							
H 58 I,58 67 5 - Vant...	I000 - 70 %	62 %	I900	65	59	40	7I	66,5	76	7,3I
F 60 I,25 45 6 - Tagou...	I050 - 40 %	57	0,950	47	56	56	89	54	79	7,42
H 40 I,57 47 7 - Chrét...	I300 - 65 %	75 %	I400	5I	57	37	66,5	63	70	7,30
H 6I I,50 45 8 - Lecan...	II50 - 65 %	75 %	I400	57	56	-	67	63	76	7,32

SEQUELLES DE COLLAPSOTHERAPIE

H 4I I,76 72 I - Drio...	I250 - 70 %	58	I850	60	63	34	64	62	82	7,37
H 3[illegible] I,69 49	I050	8[illegible] %	II00	50[illegible]	60	-	87	64	76	7,32

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S. / C.V.	V.R.	V.R. / C.T.	Hématocrite	PaO2	SaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
H 72 I,67 74 3 - Luig...	II50 - 50 %	57 %	I600	50 %	68	-	78	7I	8I	7,3I
H 57 I,72 77 4 - Lope...	2250 - 35 %	45 %	3350	60 %	56,5	-	96	45	59	7,36
	Polyglobulie passagère à l'occasion d'une surinfection (insuffisance respiratoire aigüe)									
H 5I I,70 58 5 - Doye...	I900 - 50 %	42 %	I700	47 %	55	48	82	55	7I	7,36
	Polyglobulie réversible (courbe)									
H 3I I,80 65 6 - Dubo...	2750 - 35 %	78 %	4000	59 %	78	54	79	65	75	7,39
	Polyglobulie persistante (voir courbe, malade suivi de I962 à I965)									

T T DE MAL ASTHMATIQUE

H 2I I,64 50 I - Le Fo...	I400 - 60 %	30 %	0,90	40 %	67	-	75	80	90	7,28
H 6I I,8I 55 2 - Lava...	4I00 normale	58 %	2950	42	57	-	82	58	75	7,35

YNDROME DE PICKWICK

H 33 I,75 80 I - Bert...	3500 - 45 %	62	I800	33	66	-	8I	70	83	7,32

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S. / C.V.	V.R.	V.R. / C.T.	Hématocrite	PaO2	SaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
F 63 I,49 8I 2 - Viell...	I20 - 48 %	53 %	II00	48	55	45	76	65	-	7,3I
H 65 I,63 85 3 - Delp...	2500 - 20 %	60 %	I800	42	58	-	86	46	6I	7,37
H 57 I,8I II5 4 - Lime...	4I00 normale	68 %	2050	4I	56	59	90	42	59	7,40
H 59 I,77 I47 5 - De Geff...	3200 - I0 %	56 %	3950	55	56	-	87	50	72	7,40
F 58 I,60 I40 6 - Merce...	I400 - 46 %	63	I050	40	59	-	60	72	80	7,30

PNEUMOCONIOSE

H 36 I,54 55 I - Vola...	I700 - 50 %	85 %	0,950	35	64	65	9I	4I	57	7,39
H 67 I,73 68 2 - Mac...	I700 - 50 %	32 %	2550	60	65	-	80	50	7I	7,40
H 63 I,60 69 3 - Frie...	24[illegible] - 25 %	20 %	2I00	45 %	59	47	78	60	67	7,30

INSUFFISANCE CARDIAQUE GLOBALE

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S. / C.V.	V.R.	V.R. / C.T.	Hématocrite	PaO2	SaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
H 40 I,70 65 I - Coup...	3 00 normale	64 %	2850	42 %	58	52	87	29	43	7,43
H 48 I,75 8I 2 - Frem...	2250 - 43 %	69 %	2000	47 %	65	42,5	74	72	8I,5	7,3I
F 67 I,60 75 3 - Matr...	Exploration Impossible				59 Polyglobulie passagère	-	4I	74	83	7,30

FIBROSE

F 5I I,70 58 I - Heym...	I350 - 65 %	66 %	I500	52 %	58	-	89	54	-	7,39

HYPOVENTILATION D'ORIGINE CENTRALE

F 49 I,6I 6I I - Boug...	3450 normale	70 %	2I50	58	60	60	89	54	-	7,39

ANGIOME PULMONAIRE

NOM Sexe Age Taille Poids	C.V.	V.E.M.S./C.V.	V.R.	V.R./C.T.	Hématocrite	PaO2	SaO2	PaCO2	CO2 plasmatique	pH
H 47 I,76 76 1 - Bura...	3300 - 35 %	66 %	I850	36 %	56	50	84	36	-	7,39

COEUR PULMONAIRE CHRONIQUE OU INSUFFISANCE VENTRICULAIRE DROITE OU AUTRE

H 2I I,64 50 1 - Le Fol...	I400 - 60 %	30 %	0,900	40 %	67	-	75	80	90	7,28
F 49 I,6I 6I 2 - Boug...	3450 normale	70 %	2I50	38 %	60	60	89	54	-	7,39
H 59 I,50 45 3 - Derep...	0,700 - 80 %	69 %	0,700	50 %	60	50	86	60	80	7,36
H 32 I,75 80 4 - Tass...	2850 - 3I %	57 %	I750	35 %	69,5	-	86	64	79	7,34
	Polyglobulie partiellement réversible après traitement de l'insuffisance respiratoire aigüe									
H 6I I,50 45 5 - Leca...	II50 - 65 %	75 %	I500	57 %	56	-	67	63	76	7,32
H 3I I,80 65 6 - Dubo...	2750 - 35 %	28 %	4000	59 %	78	54	79	65	75	7,39
	Polyglobulie persistante (suivi de I962 à I965) voir courbe									
H 40 I,57 47 7 - Chré...	I300 - 5 %	75 %	I400	5I %	57	37	66,5	63	70	7,30

1) Au total:

- bronchoemphysème	31 cas
- bronchoemphysème avec retentissement cardiaque droit	22 cas
- bronchoemphysème avec cardiopathie gauche	3 cas
- obésité avec bronchoemphysème	7 cas
- obésité pure	6 cas
- gibbosité	8 cas
- syndrôme de PICKWICK	6 cas
- séquelles de collapsothérapie	6 cas
- pneumoconiose	3 cas
- état de mal asthmatique	2 cas
- insuffisance cardiaque globale	3 cas
- fibrose pulmonaire	1 cas
- hypoventilation d'origine centrale	1 cas
- angiome pulmonaire	1 cas
	100 cas

2) Dont coeur pulmonaire chronique ou insuffisance ventriculaire droite ou autre: 7 cas.

3) Notre population de malades se compose de 91 hommes et de 9 femmes.

Leur âge moyen est de 57,5 ans: 71% de nos malades ont atteint ou dépassé 50 ans.

I-L'analyse de ce tableau appelle quelques commentaires:

A) La rareté relative de la polyglobulie: ces cas correspondent à trois années d'activité d'un Laboratoire d'Examen Fonctionnel Respiratoire effectuant plus de mille examens par an. On peut admettre que ces cent polyglobulies franches correspondent à environ mille insuffisants respiratoires chroniques ayant subi des dosages des gaz du sang.

La polyglobulie n'est donc pas un mécanisme réactionnel constant au cours de l'insuffisance respiratoire chronique.

B) Du point de vue étiologique, les maladies en cause sont:

a) bronchites chroniques ou broncho-emphysèmes: 63 % (voir tableau, fig. 5, et 6);

Précisons que chez un de nos insuffisants cardiaques globaux l'exploration spirographique a été possible;

b) grosses déformations thoraciques ou amputations parenchymateuses étendues souvent associées à des pachypleurites (tuberculeuses): 14%;

c) obésité et syndrôme de PICKWICK 12%;

d) les autres étiologies beaucoup plus rares sont:

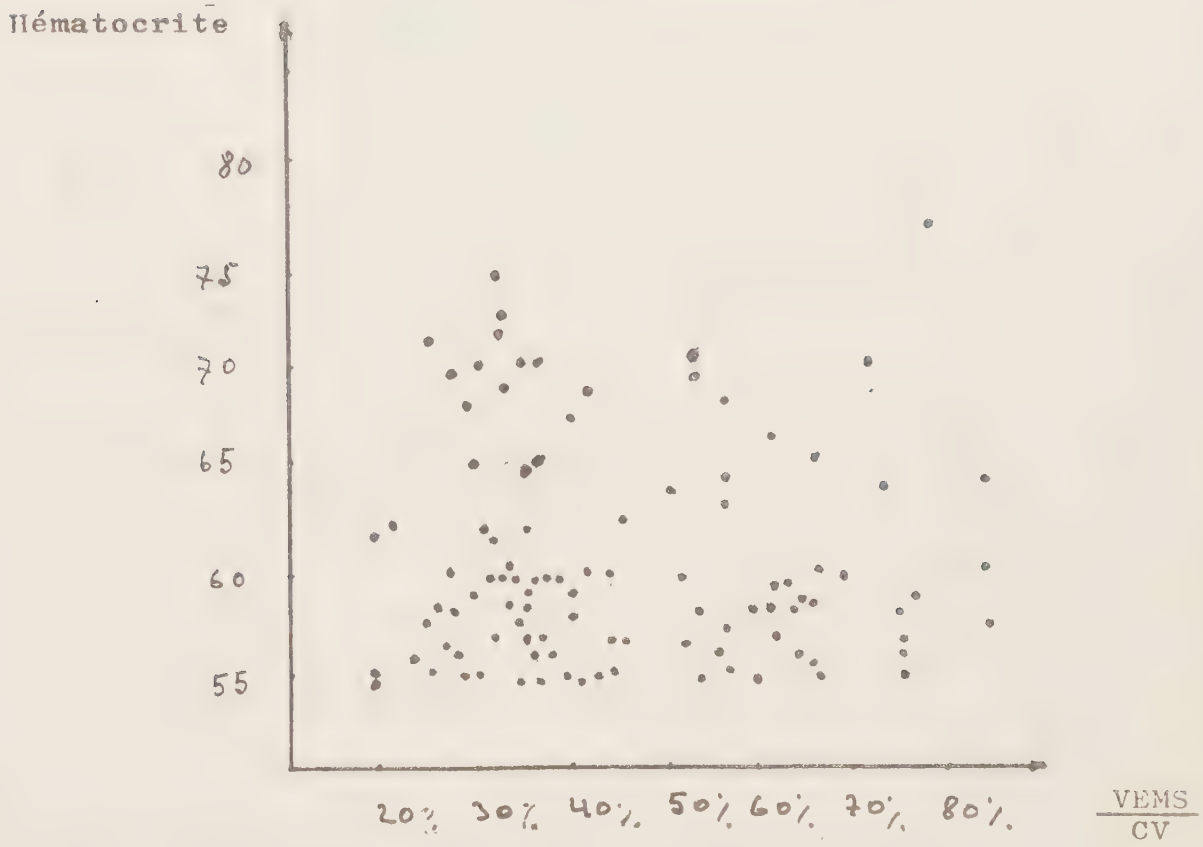


Fig. 5 : Rapport entre hématocrite et $\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}}$

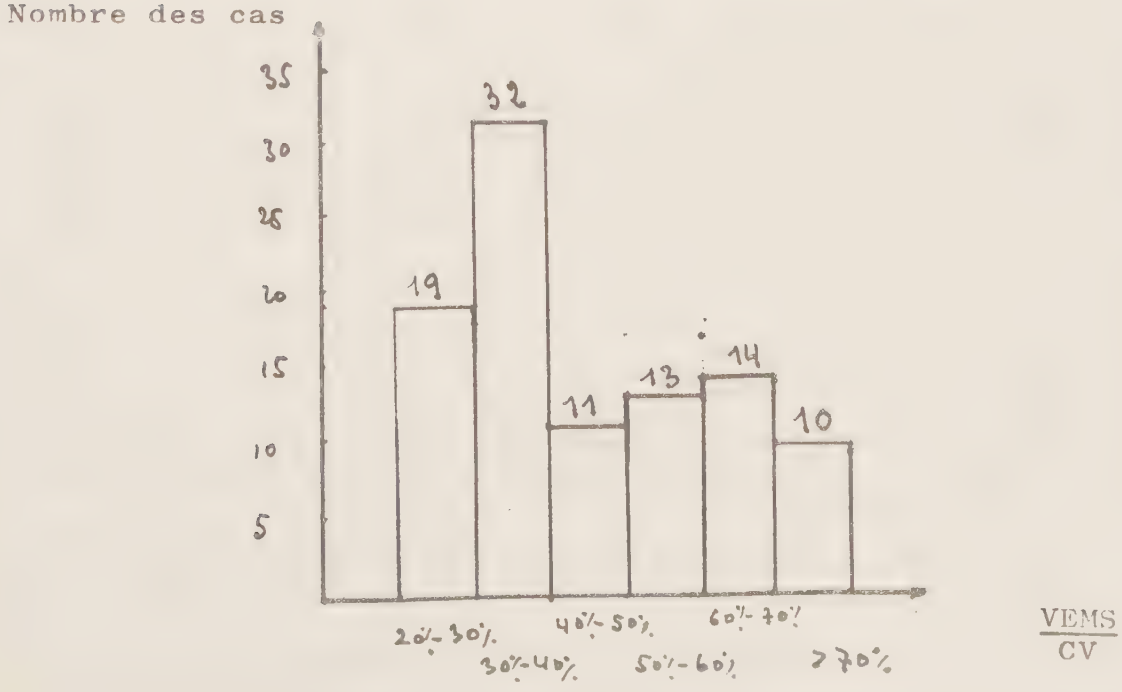


Fig.6: Le rapport $\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}}$ chez les polyglobuliques

- pneumoconioses 3 cas
- insuffisance cardiaque globale 3 cas
- état de mal asthmatique 2 cas
- fibrose pulmonaire 1 cas
- hypoventilation d'origine centrale 1 cas
- angiome pulmonaire 1 cas.

La figure 1 est établie en fonction de l'hématocrite et du rapport $\frac{VEMS}{CV}$. La figure 2 illustre la répartition des cas.

L'analyse du tableau et des deux figures permet de dire que la polyglobulie se voit d'abord dans l'insuffisance respiratoire chronique dûe à la maladie bronchique obstructive (bronchite chronique et broncho-emphysème) qui représente 63% de nos cas. Parmi ces cas plus de la moitié des malades avaient un rapport $\frac{VEMS}{CV}$ inférieur à 40%, donc un trouble sévère et ancien.

C) Notons ici la fréquence du coeur pulmonaire chronique, qui représente 29% de nos cas.

II-Corrélation avec la SaO2 (voir fig. 7-8-9-10):

La figure 3 est établie en fonction de l'hématocrite et de la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel.

En admettant que la SaO2 normale se situe entre 94-98% et que l'hématocrite normale chez un homme adulte est de 47 ± 7 et chez une femme adulte de 42 ± 5 les figures 4 et 5 résument la répartition de nos cas en fonction de l'hématocrite et de la saturation oxyhémoglobinée. Ajoutons que par comparaison nous avons reporté sur les figures le rapport entre Hte et SaO2 de 52 malades à hématocrite normale. (55)

L'analyse de ces figures montre que sur nos cent polyglobuliques (Hte > 55):

- 34 malades ont une SaO2 comprise entre 85-93%, dont 3 cas à Hte > 65;
- 45 malades sont encore plus désaturés (SaO2 entre 70-84%) dont 16 cas à Hte > 65;
- 13 malades ont une SaO2 très basse < 70%, dont 2 cas à Hte > 65;
- et 8 malades seulement ont une SaO2 normale 94%, dont 1 cas à Hte > 65.

La figure 6 illustre le pourcentage de nos résultats.

On peut donc dire qu'il existe une corrélation certaine entre l'hématocrite et la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel de ces malades: les malades

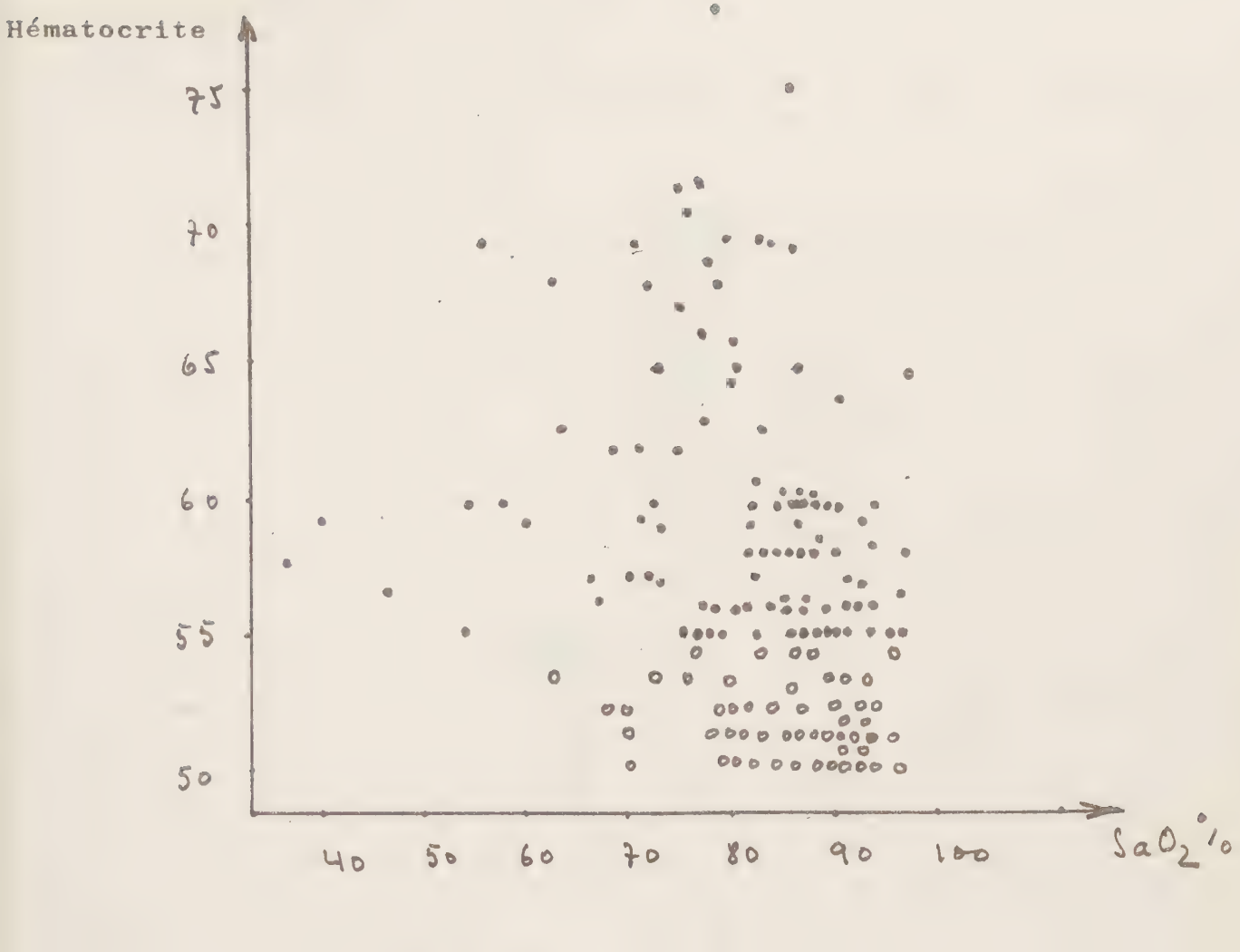


Fig.7 : Corrélation entre hématocrite et SaO2

	HEMATOCRITE		
SaO_2	50-54	55-64	≥ 65
≥ 94%	6	7	1
85-93%	25	31	3
70-84%	16	29	16
<70	5	11	2
	52	100	

Fig.8 : Rapport entre Hématocrite et SaO2

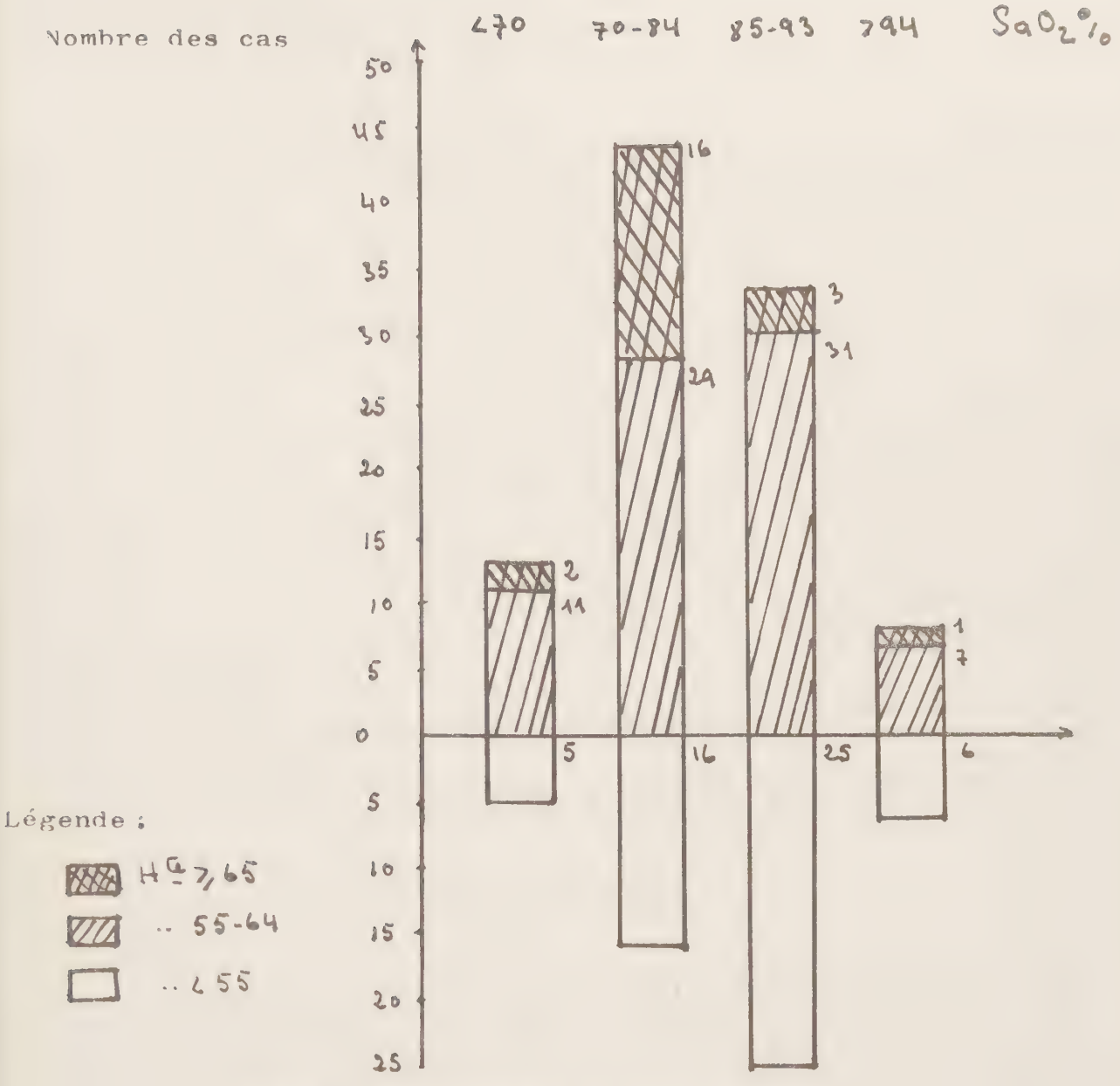


Fig.9: La saturation hémoglobinée

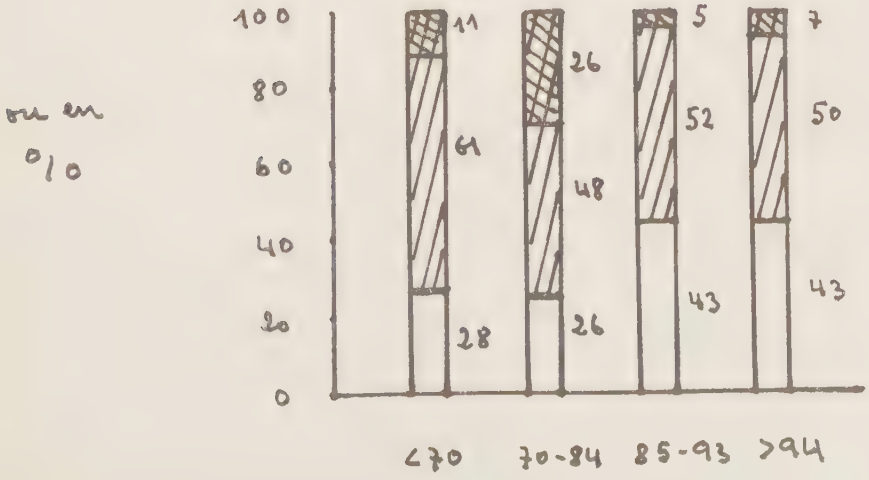


Fig.10: Répartition du rapport entre Hte et Sa02

les plus polyglobuliques sont les plus désaturés.

III-Corrélation avec PaCO2:

La figure 11 est établie en fonction de l'hématocrite et de la pression partielle en CO2.

Sur nos cent malades polyglobuliques (fig 12:

- 36 malades ont une PaCO2 comprise entre 43-55 mm de mercure, dont 4 cas à hématocrite supérieur à 65;
- 35 malades sont encore plus hypercapniques (PaCO2 entre 56-70 mm Hg), dont 13 cas à hématocrite > 65;
- 16 malades ont une PaCO2 supérieure à 70, dont 6 cas à hématocrite > 65;
- et 13 malades seulement dont l'hématocrite est compris en 55 et 64 ont eu une pression partielle en CO2 inférieure à 43 mm de mercure.

La figure 13 montre la répartition des cas et la figure 14 donne le pourcentage.

Là aussi il existe une corrélation certaine entre la polyglobulie et l'hypercapnie.

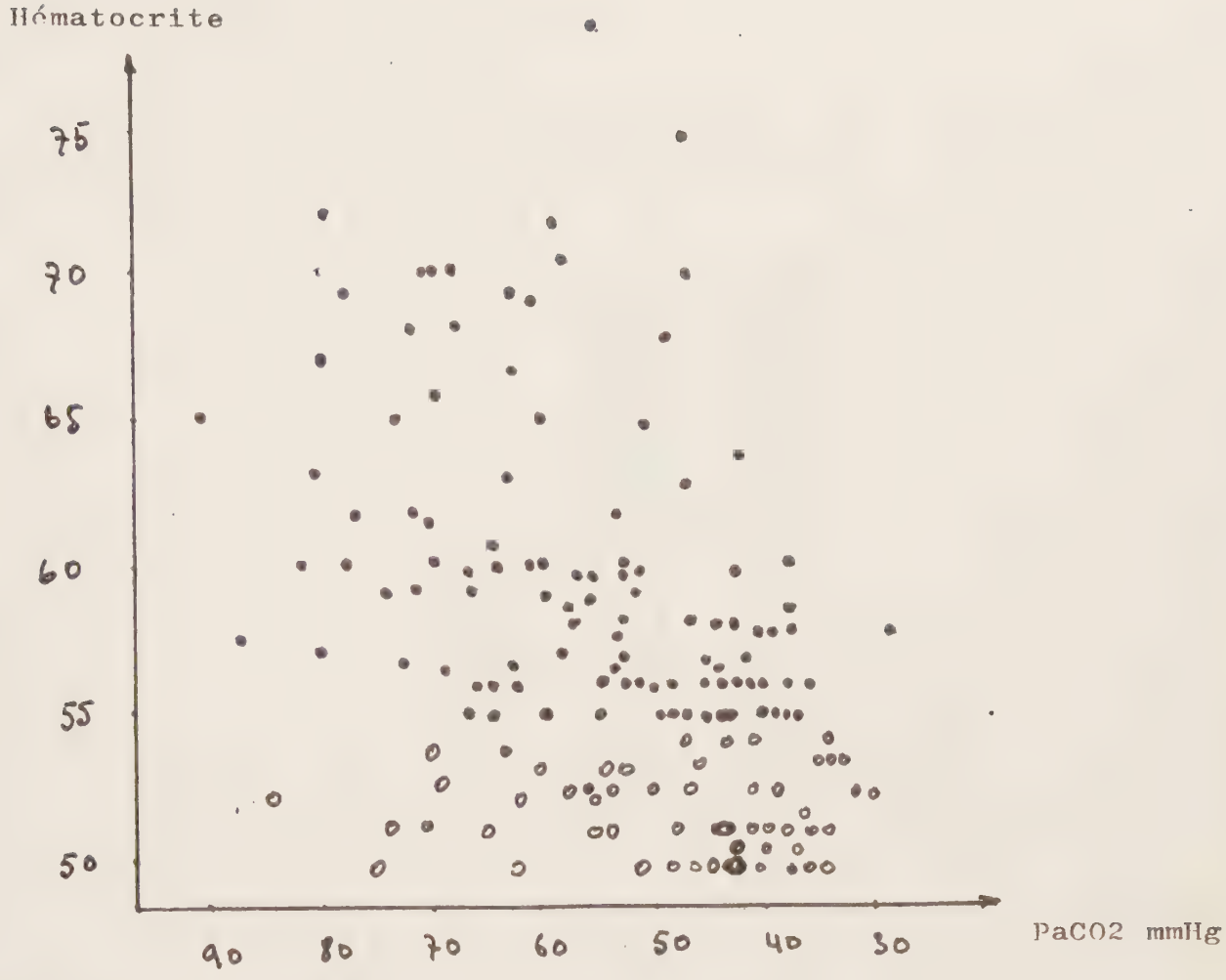
IV-Etude évolutive:

a) Le premier point à souligner est la comparaison entre l'insuffisance respiratoire aigüe développée sur les insuffisants respiratoires chroniques et l'insuffisance respiratoire aigüe développé sur poumon sain (pneumothorax spontané, bronchopneumonie, traumatisme thoracique, insuffisance cardio-respiratoire aigüe, intoxication médicamenteuse...) chez des malades admis au Centre de Réanimation.

La figure 15 établie en fonction de l'hématocrite et de la SaO2 de ces malades montre une différence significative: la polyglobulie s'accentue beaucoup au cours des poussées de décompensation respiratoire chez les insuffisants respiratoires chroniques.

b) Evolution à court terme:
sous l'effet de l'oxygénothérapie et de la ventilation assistée, nous avons pu observer qu'une correction de la polyglobulie est suivie d'une variation parallèle de la SaO2 et de la PaCO2 chez quelques uns de nos malades.

Deux exemples illustrent ce fait:
- La figure 16 montre l'évolution d'une poussée aigüe d'insuffisance respiratoire chez un bronchoemphysémateux. En une semaine l'hématocrite qui était à 60 baisse sous l'effet du traitement à 40. En même temps on observe une remontée de la SaO2 qui de 40% est redevenue normale, c'est-à-dire 95%.



Légende :

- • Hte ≥ 55
- ○ Hte 50-55

Fig.11 : Corrélation entre Hte et PCO2

	HEMATOCRITE		
$paCO_2$	50-54	55-64	≥ 65
<43 mmHg	18	13	0
43-55	20	32	4
56-70	11	22	13
>70	4	10	6

Fig.12: Rapport entre Hte et PCO2

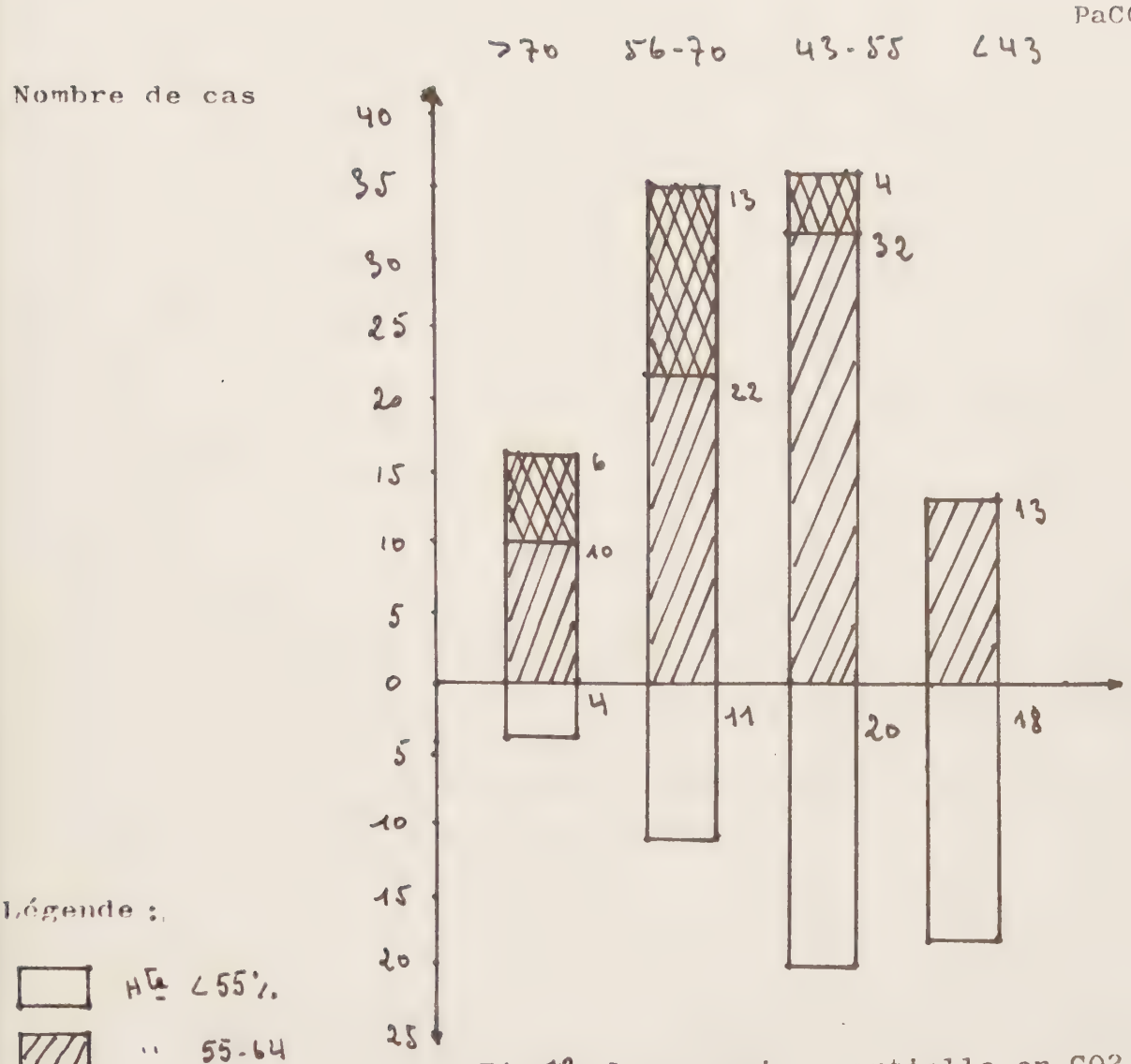


Fig.13: La pression partielle en CO2

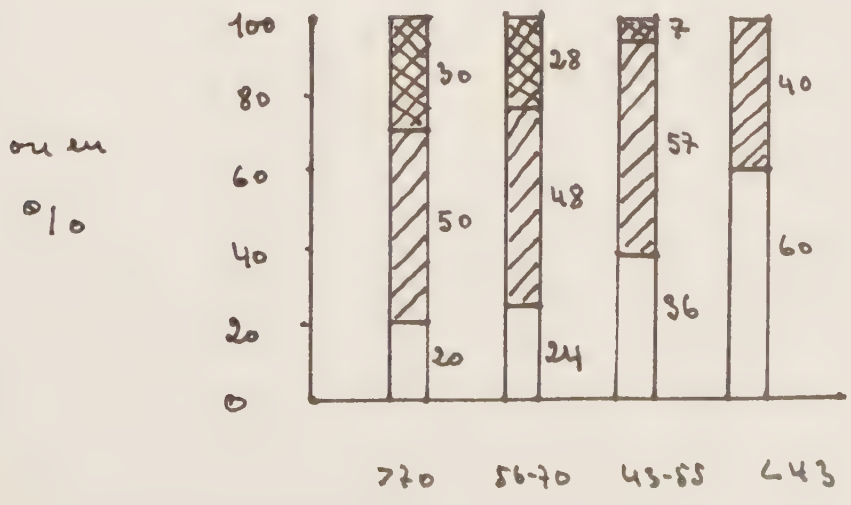
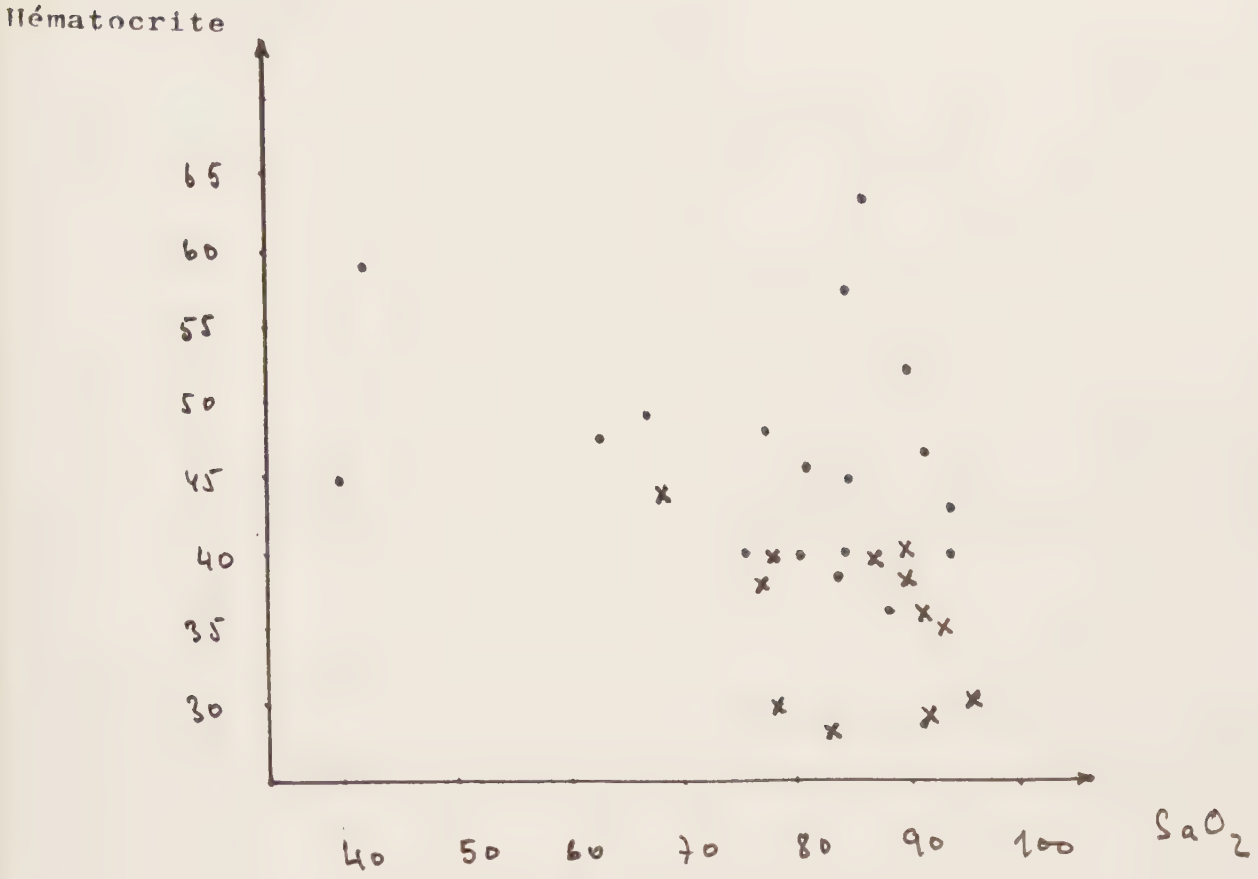


Fig.14: Répartition du rapport entre Hte et PCO2



Légende: • sur insuffisance respiratoire chronique
× sur poumon sain.

Fig.15 : Comparaison de l'hématocrite et de la saturation oxyhémoglobinée dans deux groupes d'insuffisance respiratoires aigüe admis au centre de réanimation.

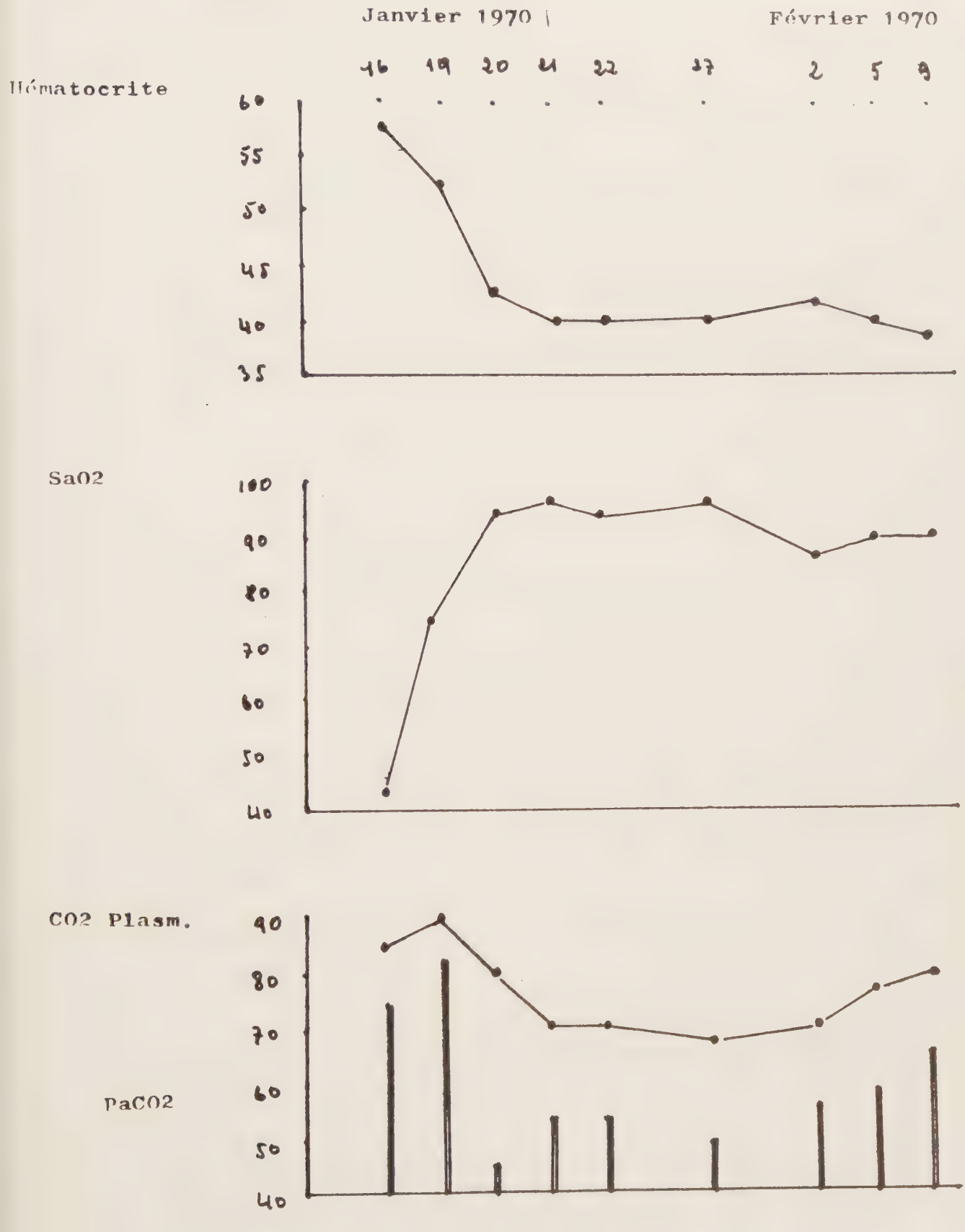


Fig.16: Poussée aigüe chez un insuffisant respiratoire chronique. Correction de la polyglobulie en une semaine.

Et la PaCO2 qui était de 85 mm de mercure varie autour de 55 mm de mercure.

La figure 17 montre l'évolution d'une poussée aigüe d'insuffisance respiratoire (par surinfection) chez un emphysémateux.

La polyglobulie est réversible en deux mois avec correction parallèle de l'hypoxémie malgré persistance d'une PaCO2 élevée. Le malade est entré au Centre de Réanimation le 28 mars 1968 avec un hématocrite à 65%, une SaO2 à 65% et une PCO2 à 68 mm de mercure. Sous l'effet du traitement le malade baisse successivement son hématocrite à:

- 60% le 8 avril 1968;
- 55% le 2 mai "
- 45% le 13 juillet "

Parallèlement la SaO2 est remontée à:

- 68% le 8 avril 1968
- 83% le 2 mai "
- puis 80% le 13 juillet 1968

Tandis que la PaCO2 reste à:

- 68 mm Hg le 8 avril 1968
- 69 " " le 2 mai "
- 55 " " le 13 juillet"

Le malade, amélioré, sort du centre et est suivi en ambulatoire jusqu'au 6 janvier 1970.

L'hématocrite reste stable autour de 40 à 43 le 24 juillet, le 27 septembre, le 8 janvier 1969 et le 6 janvier 1970.

De même que la SaO2 oscille entre 80 et 85 % durant ces mêmes dates.

Et la PaCO2 varie entre 50 et 55 mm Hg.

c) L'évolution à long terme se fait dans deux directions. Dans certains cas l'hématocrite revient à un taux normal, sous l'effet du traitement. Dans d'autres cas, malgré le traitement, l'hématocrite reste élevé.

La figure 18 illustre l'évolution sur deux ans d'un bronchoemphysémateux polyglobulique (Hte 76) au début octobre 1964, désaturé (SaO2 47), hypercapnique (PaCO2 74 mm de mercure); le pH était à 7,29 et le CO2 plasmatique à 80. Sous l'effet du traitement l'hématocrite baisse lentement à 73 puis à 60, tandis que la SaO2 remonte lentement et parallèlement à la baisse de l'Hte à 74 puis à 72 et à 85; de même la PaCO2 remonte d'abord à 80 mm Hg puis redescend progressivement à 72 puis à 68 mm Hg; le Ph oscille entre 7,21 et 7,30; tandis que le CO2 plasmatique varie entre 80 et 85.

DUQ...

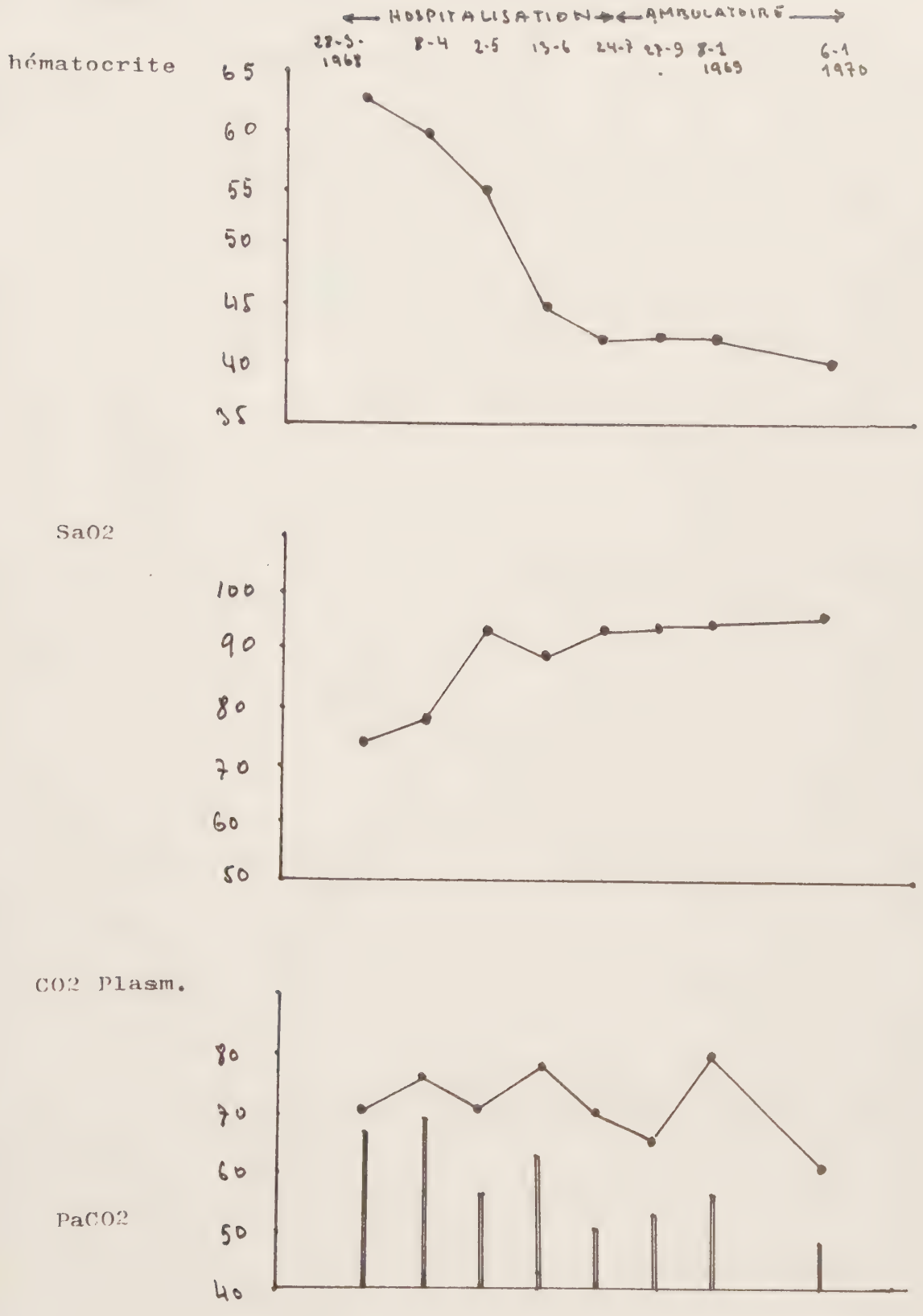


Fig. 17 Poussée aigüe chez un insuffisant respiratoire chronique. Polyglobulie réversible en deux mois. Persistance d'une P_aCO_2 élevée mais correction de l'hypoxémie.

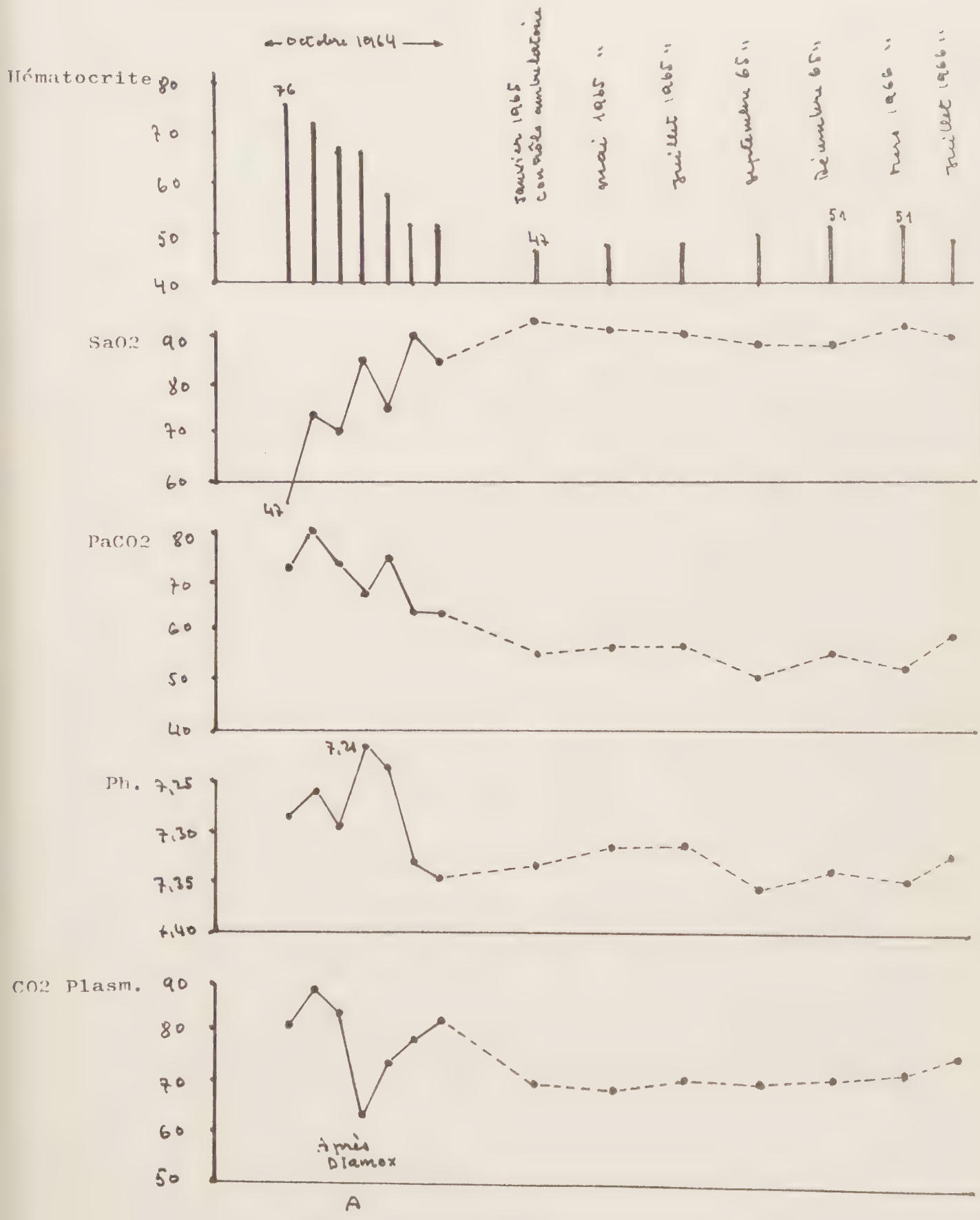


Fig.18: Cas classique typique
A: chute rapide de l'hématocrite;
amélioration de tous les paramètres.

Vers mi-octobre 1964, après diurétique (Diamox) on assiste à une chute rapide de l'hématocrite à 50 et à l'amélioration parallèle rapide de tous les paramètres:

- SaO2 à 90%
- PaCO2 à 69 puis à 65 mmhg;
- pH à 7,21 puis à 7,25 et 7,35
- CO2 plasmatique à 60 puis à 80.

Amélioré, le malade sort fin octobre 1964 et revu au contrôle ambulatoire en janvier 1965, mai 1965, juillet 1965, septembre 1965, décembre 1965, mars et juillet 1966. Pendant toute cette période l'hématocrite redevient normal (entre 47 et 51) la SaO2 est à 90, la PaCO2 oscille entre 50 et 55 mm de mercure, le pH varie entre 7,37 et 7,32 et la CO2 plasmatique entre 69 et 72. C'est le cas classique typique, illustrant l'éfficacité des diurétiques dans le traitement des insuffi.Resp.Chron.

La figure 19 illustre l'évolution sur trois ans de la polyglobulie chez un insuffisant respiratoire chronique. Sous l'effet du traitement on assiste à des variations de l'hématocrite mais il y a une persistance d'une polyglobulie permanente: l'Hte reste généralement au dessus de 60%; la SaO2 oscille autour de 80; et la PaCO2 varie entre 50 et 65 mm de mercure.

Au terme de cette étude évolutive, on peut donc dire que :

* l'évolution dans le temps chez un même malade confirme l'évolution parallèle de la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel et de l'hématocrite.

* La polyglobulie s'accentue fortement au cours des poussées de décompensation respiratoire.

* La polyglobulie peut être permanente, s'aggravant à l'occasion des poussées de décompensation, mais persistant à l'état de base; elle peut n'être notée qu'à l'occasion de ces poussées.

* La régression de la poussée polyglobulique peut être rapide en quelques jours sous l'effet de l'amélioration, mais nous avons observé des polyglobulies persistant pendant plusieurs années malgré un état respiratoire stable.

V-Pronostic:

Nous ne pouvons apporter de statistique comparative entre le taux de décès et le délai de survie des Insuffisants Respiratoires Chroniques avec polyglobulie et sans polyglobulie.

DUB

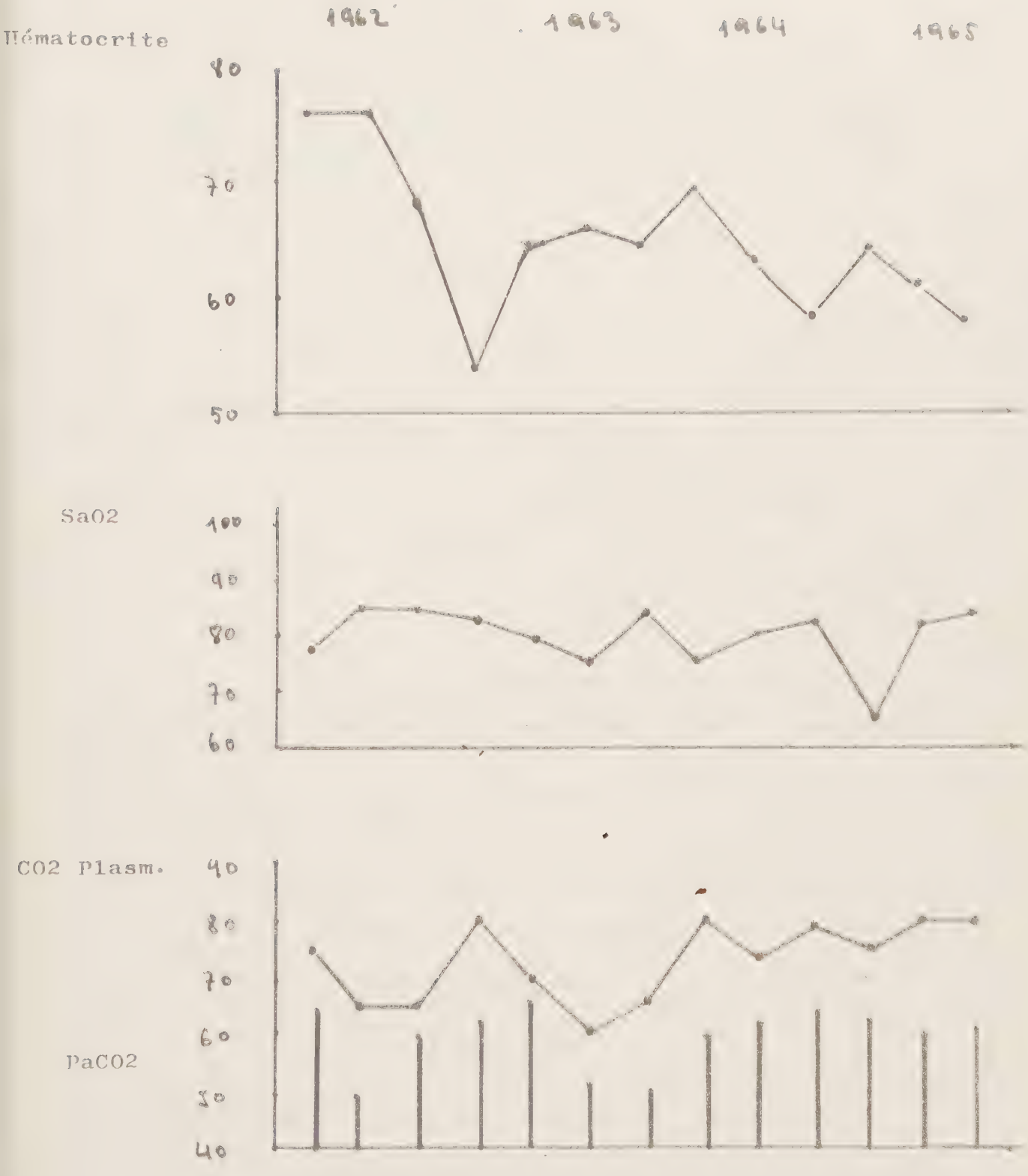


Fig.19: Evolution sur 3 ans: variations de l'hématocrite mais persistance d'une polyglobulie permanente.

En tous cas il faut noter ici la fréquence du coeur pulmonaire chronique, car le danger hémodynamique chez les insuffisants respiratoires chroniques avec polyglobulie est important, comme nous l'avons déjà vu.

VI-Traitement:

a) D'abord et avant tout il faut corriger l'insuffisance respiratoire:

- lors de la poussée aigüe: désencombrement bronchique et traitement du bronchospasme (kinésithérapie, aspiration, antibiotiques, corticoïdes);
  * oxygénothérapie
  * analeptiques respiratoires
  * assistance ventilatoire
- traitement de fond de l'insuffisance respiratoire:
  * traitement de la bronchopathie
  * rééducation
  * correction de l'obésité.

b) Si la polyglobulie persiste pendant plusieurs années malgré un état respiratoire stable, un traitement par des saignées répétées nous a semblé bénéfique.

La figure 20 illustre un exemple de l'efficacité des saignées.

C'est un malade qui de décembre 1959 à janvier 1964 avait un hématocrite oscillant entre 59 et 69.

La SaO2 lors de la gazométrie successive était de:

- 80 en décembre 1959
- 75 en mai 1962
- 85 en octobre 1962
- 80 en janvier 1964.

La PaCO2 oscillait entre 50 et 69 mm Hg durant ces mêmes périodes; et le pH entre 7,27 et 7,35.

Des saignées répétées au mois de juillet 1965 ont stabilisé l'hématocrite à 50%, avec amélioration de la gêne fonctionnelle, bien qu'il n'y avait d'amélioration ni de la SaO2 (oscillant entre 80-85%) ni de la PaCO2 (variant entre 70 et 80 mm hg).

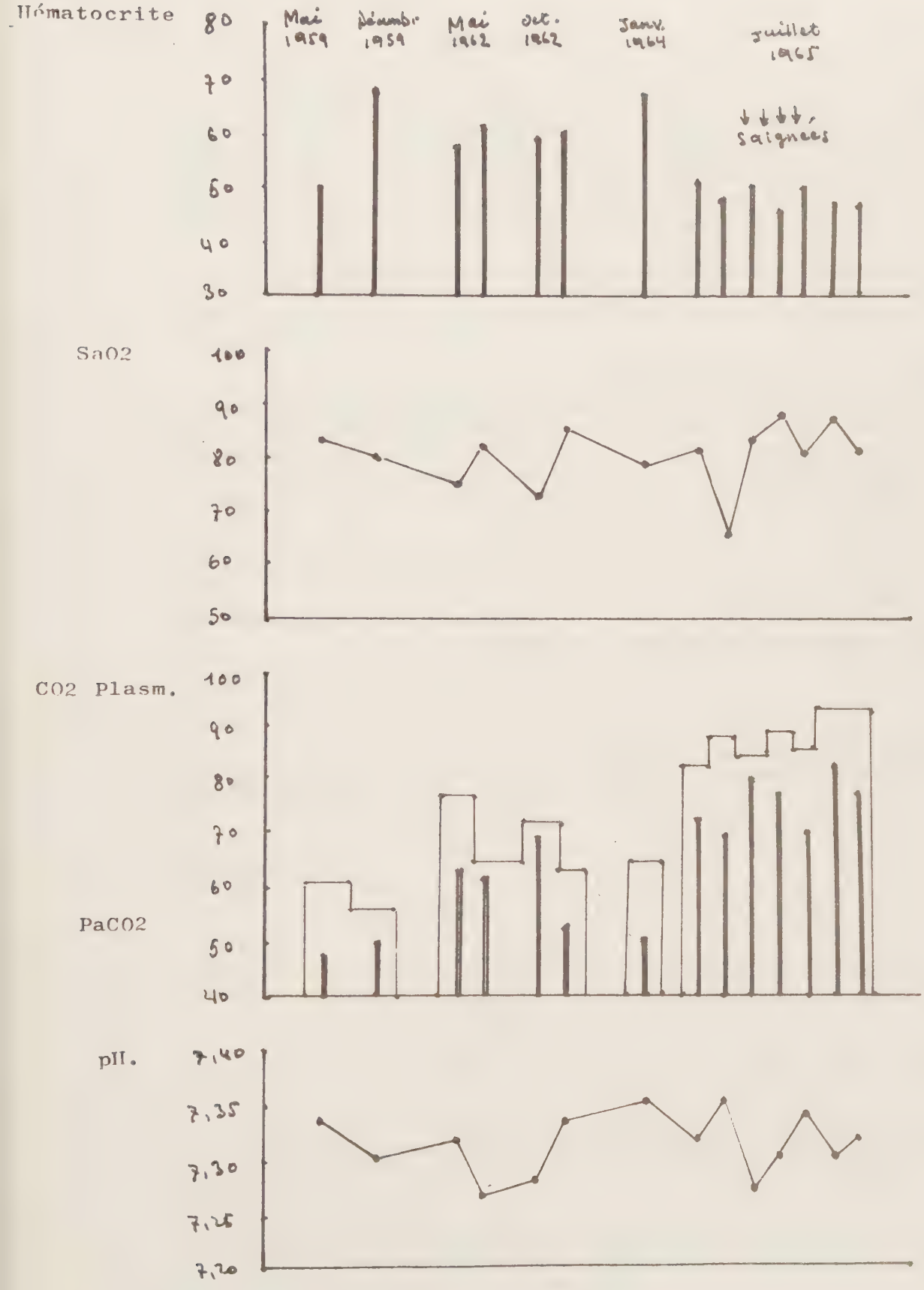


Fig.20: Efficacité des saignées. Pas d'amélioration de SaO2 et de PCO2 mais hématocrite stabilisé à 50, et amélioration de la gène fonctionnelle.

CONCLUSION

1) La polyglobulie n'est pas une réaction constante au cours des insuffisances respiratoires chroniques, même sévères; elle est même relativement rare puisqu'il nous a fallu revoir environ mille dossiers d'insuffis nts respiratoires chroniques pour trouver cent malades franchement polyglobuliques (hématocrite supérieur à 55).

L'étude de ce groupe de malades a mis en évidence une très nette prédominance des hommes (91 des cas), ainsi qu'une très nette majorité des sujets de plus de cinquante ans(71% des cas).

2) La polyglobulie s'observe avant tout dans l'insuffisance respiratoire chronique dûe à la maladie bronchique obstructive (bronchite chronique et broncho-emphysème) qui représente 63% de nos cas. Parmi ces cas plus de la moitié des malades avaient un rapport $\frac{VEMS}{CV}$ inférieur à 40 donc un trouble très sévère et déjà ancien.

3) Les autres étiologies relativement fréquentes sont:

-a) les déformations thoraciques sévères (gibbosité) 8 de nos cas;

-b) l'Obésité 6% (en fait 13%, mais dans la moitié des cas il y avait association avec un broncho-emphysème);

-c) le syndrôme de PICKWICK 6 .

Il faut noter que l'addition des cas d'obésité pure, d'obésité avec broncho-emphysème et de syndrôme de PICKWICK aboutit à un total de 19 de nos cas.

-d) les séquelles de collapsothérapie ou d'éxérèse 6%.

4) Les étiologies beaucoup plus rares sont:

- l'insuffisance cardiaque (3 cas);
- l'état de mal asthmatique (2 cas);
- les pneumoconioses (3 cas);
- les fibroses (1 cas);
- l'hypoventilation d'origine centrale (1cas);
- l'angiome pulmonaire (1 cas).

5) La fréquence du coeur pulmonaire chronique est élevée chez les insuffisants respiratoires avec polyglobulie: 29% des cas dont 22 chez les broncho-emphysémateux.

6) La corrélation entre l'hématocrite et la saturation en oxyhémoglobine est manifeste: les malades les plus polyglobuliques sont les plus désaturés.

L'évolution dans le temps chez un même malade

confirme l'évolution parallèle de la saturation et de l'hématocrite.

La polyglobulie s"accentue fortement au cours des poussées de décompensation respiratoire.

7) Il existe aussi une corrélation certaine entre la polyglobulie et l'hypercapnie; mais lors des poussées d'insuffisance respiratoire aigüe c'est essentiellement la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel beaucoup plus que la pression partielle du gaz carbonique qui conditionne la polyglobulie.

8) La polyglobulie peut être permanente s'aggravant à l'occasion des poussées de décompensation, mais persistant à l'état de base; elle peut n'être notée qu'à l'occasion des ces poussées.

La régression de la poussée polyglobulique peut être rapide en quelques jours sous l'effet du traitement; mais nous avons observé des polyglobulies persistant pendant plusieurs années malgré un état respiratoire stable; dans certains de ces cas un traitement par des saignées répétées nous a semblé avoir un effet favorable, le traitement de la polyglobulie reste cependant avant tout celui de l'insuffisance respiratoire et en particulier celui de la correction de l'hypoxémie.

BIBLIOGRAPHIE

(Les titres de certains articles étrangers ont été traduits)

1-ADAMSON J.W.
"The érythropoïétin-Hématocrit relation shipin normal and polycythemic man: Implications of marrow régulation"
Blood Octobre 1968 32, 597-609

2-ADAMSON and FINCH
"Erythropoïétin in polycythaemias"
Annals of the N.Y. Accadémy of science.
1968 149, 560.

3-BAILLET J. "La respiration silencieuse tissulaire et le rôle d'une petite molécule: le D.P.G.
Concours médical 19 juin 197I 93 N°25, 4689-4696.

4-BARIETY M., COURY C.H.,et MILOCBENITCH R.
"Bilan humoral systématique dans 25 cas d'insuffisance ventilatoire chronique. Modification de la sidérémie"
Le poumon et le coeur 1962 18 N°8 739-746.

5BAUER CH. "Signification physiopathologique des variations d'affinité de l'hèmoglobine pour l'oxygène"
Le poumon et le coeur 1971 27 N° 7, 663

6-BERTRAND A., JANBON F. "Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire"
E.M.C. Poumon 6000 P.30 1971.

7-BERTRAND A.,JANBON F. " Insuffisance respiratoire"
E.M.C. Poumon 6000 Q 10 1973.

8-BIGNON J.,BROUET G.
"Notions actuelles sur les bronchopneumopathies chroniques obstructives"
Revue du Praticien 1970 20 353-370.

9-BOIVIN P.,EOCHE-DUVAL C. "Une technique simple de dosage de l'érythropoïétine chez la souris rendue polycythémique par hypoxie"
Revue Française et Clin.et Biol.Avril 1965
10 N°4, 434-435

10-BOIVIN P., LAGRUE G., FAUVERT R.
"L'activité érythropoïétique du plasma dans 50 cas de polyglobulie"
Revue Franç.et Clin. et Biol. Février 1964 2 170-180.

11-BOURGEOIS D., POCIDALO J.J. "Les investigations biologiques au service de l'insuffisance respiratoire"
Cah.du Coll. de Méd. des Hôp. de Paris 1960 N°8 607-613

12-BOURET J.F. "Facteurs de la polyglobulie dans l'insuffisance respiratoire chronique"
Thèse Paris Faculté Pitié-Salpétrière 1973

13-BUCKINGHAM W.B. and CUGELL D.W.
"Clinical conférence: erythrosis and hypoxémia without pulmonary symptoms"
Chest.Vol. 57 N°4 Ap.1970, 344-347.

14-BUCKLEY C.E. and SIEKER H.O
"Changes in érythrocytémation concentration on chronic respiration changes" J.Clin.Invest.1961 40 1027

15-COTEN S.LEEJ.,and HADEL J.A
"Respiratory effects of polycythémic case report. Proccedings of 10e aspen. Emphyséma conférence 1967

16-DAVENPORT H.W. "The A.B.C. of acid base chemistry;the éléments of physiological blood. Gas chemistry fort médical students and physicians
4e édit.University of Chicago Press 1958

17-DREYFUS J.C."Physiologie des globules rouges"
E.M.C. Sang 3000 E 10 1966
18-DREYFUS B. " Le sang"
Flammarion Médic. Paris.
19-DONATI R.M., Mc CARTHY J.M., LANGE R.D. and GALLAGHER N.I
"Erythrocytémie et tumeur néoplasique"
Ann.Int.Méd. Janvier 1963 58, 47-55.
20-FINCH C.A. "L'érythropoïétine"
Division of hématology.Département of Médicine.University of Washington School of Médicine.U.S.A.
Triangle journal Sandoz des Sciences Médicales
2éme trimestre 1970 N° 2.
21-FRIEDMAN B.J. et PENINGTON D.G. "Erythrocytose dans l'emphysème"
Brit J.Hoemat Octobre 1963 9, 425
22-JOHNSON P.C. et LOWELL J.R. " L'adaptation hématologique chez les malades avec hypoxie par emphysème pulmonaire"
Ann.Rev°Tub 1958 78, 391
23-GAMAIN B., DELBOSC A., COBY J., DONG HGOC HOA et RANJATSON R.,
"Etude sur l'évolution fonctionnelle d'un groupe de bronchitiques chroniques"
Journ.franç.de Méd·et de Chir. thor.Tome XX N°5
1966, 481-485.
24-GOLDWASSER E., FRIED W., JACOBSON L.O "Etude sur l'érythropoïèse VIII.L'effet de la néphrectomie sur la réaction à l'anoxie hypoxique"
J.Lab.Clin.Méd.Septembre 1968 52 N°3,375-378.
25-GRANT J.L., Mac DONALD A., EDWARDS J.R., STACEY R.R. and STVECK G. N.Jr.; "Red cell changes in chronic pulmonary insuffisency"
J.Clin.Invest.37, 116 1958
26-GRAY D.F., ERSLEV A.J.; "Réticulocytose induite par le sérum d'animaux hypoxiques"
Proc.Soc.Expérim.Biol. Méd. Février 1957 94,283-286
27-HANOSH P., DA SILVA A. "Supine hypoxémia and érythrocytosis due to airway closure at low lung volumes"
Am.J.Méd·1973 55-80.
28-HATZFELD, CARTON J., BRULE D.; "Conséquences hémodynamiques de la polyglobulie".
Bulletin de Physiol. Path.respi. Avril-juin 1968
vol.4 N°2 343-344.
29-HUFF R.L.,LAWRENCE J.H., SIRI W.F., WASSERMANN L. et HENNESSY T.G.
"effet du changement d'altitude sur l'activité hémopoïétique"
Médecine 1951 30 197.
30-KAPLAN J.C.: "Compte-rendu du colloque international du C.N.R.S. sur les bases moléculaires de la pathologie"
Septembre 1971.
31-LAWRENCE J.H.,HUFF R.L., SIRI W.E, WASSERMAN L.R. et HENNESSY T.G
"Une étude physiologique dans les Andes péruviennes"
Acta Médica Scandin. 1952 142 117.
32-LE BRIGAND H., LEVASSEUR P.H. :"Traumatisme fermé du thorax"
E.M.C. Poumon 6060 A 10 1972
33-LENFANT C et Coll. "Action de l'altitude sur l'oxygène liée à l'hémoglobine et sur les niveaux des phosphates organiques"
J.of.Clin.Invest. 1968 47 N°12, 2652.
34-LISSAC J., RAPIN M., POCIDALO J.J. et FINETTI P. "la polyglobulie des emphysémateux en insuffisance respiratoire aigüe"
Le poumon et le coeur 1962 18 N°8 769-780
35-LISSAC J., RAPIN M., POCIDALO J.J. et NAJEAN Y. "Les polyglobulies respiratoires" Rev.prat. 1/9/62 12 N°22
2411-2420

36-MERINOC "Etude sur la formation et la destruction du sang dans les polyglobulies des hautes altitudes"
Blood Janvier 1950 5 31
37-MITCHELL R.S., FILLEY G.F. "Chronic obstructive bronchopulmonary disease".III Factoro influencing prognosis,
Amer.Rev.Resp.Dis.1964 89 878.
38-MORERE P., CHAUVET M.D., STAIN J.P et LEMAIL C.,"Les polyglobulies au cours des insuffisances respiratoires"
Rev.Méd.Normande, Février 1968 10 N°2 99-107
39-MURRAY Jh.F. , "Artérial studies in primary and secondary polycythémic désorders"
Am.Rev.Resp.Dis. Juillet-décembre 1965 Vol.92 435.
40-HAETS J.P. "Rapport entre le taux d'érythropoïétine plasmatique et les besoins en oxygène",
Proc.Soc.Exp.Biol.Méd. Avril 1963 112 N°4 832-836.
41-NECAS E., "Effect of the polycythémia on érythropoïétin production in the hypoxic rat",
Am.J.Physiol. Octobre 1972 223 809.
42-NIKLY J.; "Aspect shématique du bilan biologique et humoral pratiqué de façon systématique chez les insuffisants respiratoires de la station d'Assy",
Le poumon et le coeur 1962 N° 8, 761-767
43-PERRET cl., "Le rôle du rein dans l'insuffisance respiratoire"
Jour.Franç.de Méd. et de chir.thoracique 1966 20 N°1 5-76.
44-POLLYCOVE M., et MORTIMER R.; "The quantitative détermination of iron kinétics and hémoglobin synthésis in human subjects"
J.Clin.Invest. 1961 40 753.
45-RAPIN M., LISSAC J., POCIDALO J.J. et CORCKET F.; "La polyglobulie de l'Insuffisance respiratoire chronique"
Rev.Franç.d'Hémat. Mai-Juin 1961 1 479-492
46-RATTO O., BRISCOE W.A., MORTON J.W. et COMROE J.H. "Anoxémie secondaire à une polycythémie et polycythémie secondaire à une anoxémie"
Am.J.Méd.Décembre 1955 19 N°6, 958-865.
47-REISSMANN K.R., SCHMAUS J.W. et KENJIRO ITO; "L'inhibition de la formation d'érythropoïétine chez les rats hypoxiques par les analogues de l'héxose",
Proc.Soc.Exp.Biol.Méd., Aout-septembre 1965 119 N°4, 1150-1153.
48-REYNAFARJE C., BERLIN N.I., et LAURENCE J.H., "Durée de vie des globules rouges lors de l'acclimatation à la haute altitude"
Proc.Soc.Expert.Biol.Méd.Octobre 1954 87, 101-102.
49-REYNAFARJE C., LOZANOR, et VALDIVIESO J., "La polycythémie des hautes altitudes. Métabolisme du fer et aspects en rapport",
Blood, avril 1959 14 , 433.
50-RIFFAG G., DOMENAELS M., et DENIS M., "Anémie hypochrome sidéropénique et insuffisance respiratoire",
Le poumon et le coeur 1962 18 N°8, 803-807.
51-SAUNIER C., "Hypoxie et affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène chez les insuffisants respiratoires chroniques",
Bulletin physio.Path.resp. 1969 5, 125-131.
52-SCBREINER B.F., "Pulmonary blood in patient with congestive heart failure",
Trans.Ass.Amér.Physicians 1966 79 2, 50-61.

53-SCHMID R.et GILBERTSEN A.S.; "Observations fondamentales sur la production de la polycythémie compensatrice dans un cas de canal artériel avec inversion du courant sanguin", Blood mars 1955 10 247-251

54-SHAWB D.B. et SIMPSON T., "Polycythémia in emphyséma", Quart.J.Méd. 1961, 30 135.

55-SULTAN Cl. "Hématologie" - Documentation scientifique lab. Roland-Marie S.A.

56-TUCKER D.H. and SIEKER H.O., "The effect of change in body position on lung volumes and intra-pulmonary gas mixing in patients with obésity heart failure and emphyséma", Am.Rév.Resp.Dis.1960 82, 787.

57-VANIER Th., DULFANO M.J., WUC. and DESFORGES J.F., "Emphyséma hypoxia and polycythémic response", New Engl.J.Méd. Juillet 1963 269 4, 169-178.

58-VEREL D. and KERRIDGE D.F., "Mean corpuscular hémoglobin concentration in anoxie lung disease", J.Appel.Physiol. 1960 5 847-850

59-VERSTRAETEN J.M, BIJTEBIER E. et CHABEAU P., "hyposidérémie chez les insuffisants respiratoires", Le poumon et le coeur 1968, T.XXIV N°10 Vigot Frères Editeurs.

60-WARD H.P, BIGELOW D.B. and PETTY T.L., "Postural hypoxémia and érythrocytosis", Ame. J.Méd. 1968 45 880.

61-WARD R.J, TOLAS A.G., BENUEMISTE R.J., HANSEM J.M, BONICA J.J, "Effect of posture ou normal artérial gas tension in the aged", Gériatrics 1966 21 139

62-WEIL J.V., JAMIESON G., BROWN D.W. and GROVER R.F., "The red cell mass artérial oxygen relation in normal man", J.Clin.Invest. 47 7 1627 - July 1968,

63-WILSON R.H., BORDEN C.W., "Adaptation to anoxia in chronic pulmonary emphyséma", Arch.Inter.Med. Novembre 1951 88 581-590.

64-WHITCOMB W.H., BIRD R.M, JOHNSON P.C., HAMMARSTEN J.F. et MOORE M.: "Le facteur erythropoïétique chez les malades hypoxiques présentant de l'emphysème sans polycythémie secondaire", Arch.Int.Méd. Juin 1959 103 6, 871-875.

65-WHITCOMB W.H., MOORE M., BRILLE R., HUTMER L., BIRD R.M., "Erythropoïétin and érythropoïésis inhibitor activity in man", J.Clin.Invest.1965 44 , 1110.

Vu le Président de Thèse

Signé: B.KREIS

Vu le Doyen de la Faculté

Signé: F.DELBARRE

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Paris V

Signé: J. FREZAL